

論文題目 フェージディスプレイ法を用いたビリルビン高捕獲型アルブミンドメインの設計と評価

審査内容

ビリルビン (BR) は赤血球の最終代謝産物であり、主に肝臓で代謝を受け胆汁排泄される。そのため、肝不全や新生児黄疸など肝臓の機能が低下した病態においては高 BR 血症を呈し、排泄経路を失った BR が脳や組織へと移行し重篤な脳神経障害を引き起こす。BR の除去には血液浄化療法が広く施行されてきたが、BR は高いタンパク質結合性を有するため血液透析による除去が困難である。そこで本研究では、BR 親和性を有する上、糸球体濾過を受け易いヒト血清アルブミン (HSA) ドメイン II に着目して、BR 尿中排泄促進剤としての HSA ドメイン II の有用性評価及び BR のより効率的な尿中排泄を促す BR 高親和性 HSA ドメイン II 変異体の作製と評価を行った。高 BR 血症モデルとして胆管結紮マウスを作成し HSA ドメイン II を投与したところ、血漿中 BR 濃度は低下すると共に尿中 BR 排泄量は有意に増加した。さらにフェージディスプレイ法により、野生型ドメイン II に比べて BR 親和性の高い変異体 (F211R/R218L) を拾い上げることに成功した。この変異体を胆管結紮マウスに投与したところ、野生型ドメイン II よりも優れた血漿中 BR 除去効果と尿中 BR 排泄効果を示した。このことから、本研究において作製した HSA ドメイン II 変異体は、新規 BR 尿中排泄促進剤として有用であることが示唆された。本研究において確立された HSA ドメイン II を基盤とした血液浄化法は、治療効果の向上のみならず、侵襲性が低く、医療経済的にもコストが抑えられ、新規治療法としての幅広い応用が期待される。

審査委員 医療薬剤学

教授 丸山 徹



審査委員 機能分子構造解析学

教授 山縣 ゆり子



審査委員 生命分析化学

教授 森岡 弘志



審査委員 製剤設計学

教授 有馬 英俊

