

体内投与用粘性タンパク質水溶液からの エンドキシン除去システムの開発

(概要説明)

熊本大学大学院先端科学研究部(工学系)の准教授の坂田眞砂代、ナガセケムテックス株式会社研究開発部の中村大輔、前田佑希らの研究グループは、セルロースナノファイバーを基体とし、アミノ基を官能基として用いたアミノ化セルロースナノファイバー(繊維幅:10-300 nm)を調製した。同繊維を吸着剤として使用し、エンドキシン(発熱誘引物質, リポポリサカライド:LPS)を微量含有するコラーゲンなどの粘性タンパク質水溶液からLPSのみを選択的に吸着除去することに成功した。

(説明)

- 近年、医療機器や医薬品製造、細胞培養などライフサイエンス分野でエンドキシン(内毒素)が問題視されはじめ、その除去のニーズがあることに注目し、ナノファイバーを生かしたエンドキシン除去技術を開発してきた。
- エンドキシンとは、大腸菌やサルモネラ菌の細胞膜を構成するリポ多糖(lipopolysaccharide:LPS)と呼ばれる成分で、注射などで血液中に入ると発熱やショック症状などの生体反応を引き起こす。水道水や沸騰水、蒸留水中に普遍的に微量混在しており、注射用タンパク質、ワクチン溶液などの最終バルク中に微量残存することが問題視されている。また、250℃、30分以上乾熱処理しないと分解しないという化学的に非常に安定した構造のため、除去が困難なことも課題となっている。
- 熊本大学・坂田らは、ナガセケムテックス株式会社と共同で、基体として比表面積の大きいナノファイバー(10-300 m²/g)を用いることにより、大量のLPSをファイバー表面に吸着させる技術を開発した。同基体表面にはタンパク質サイズの高分子を取り込む細孔がないため、タンパク質などの有効成分との相互作用が低いものと考えられる(図1)。

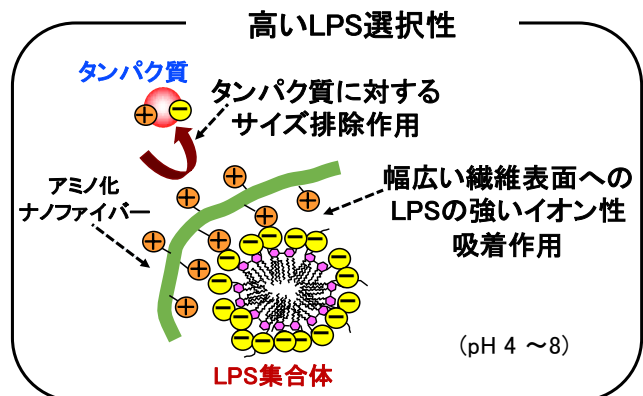


図1. アミノ化ナノファイバーのLPS選択吸着機構

- 従来の細孔をもつ粒子タイプの吸着剤を用いたLPS除去処理では、比表面積が小さく(5-10 m²/g)、吸着容量が小さい、LPS選択性が低いという問題があり、除去できるのも低粘度の液体(注射液など)に限られていた。
- ナノファイバーを用いると、比表面積が拡大し吸着容量が増加すること、吸着選択性が高くなること、高粘度の液体(生体ポリマー、足場材、コラーゲンなど)でも除去できることが示されているほか、従来品よりも安価な材料のため、より効率的なLPS除去が期待できる。ミニカラムやフィルターでろ過する除去法も試作している(図2)。

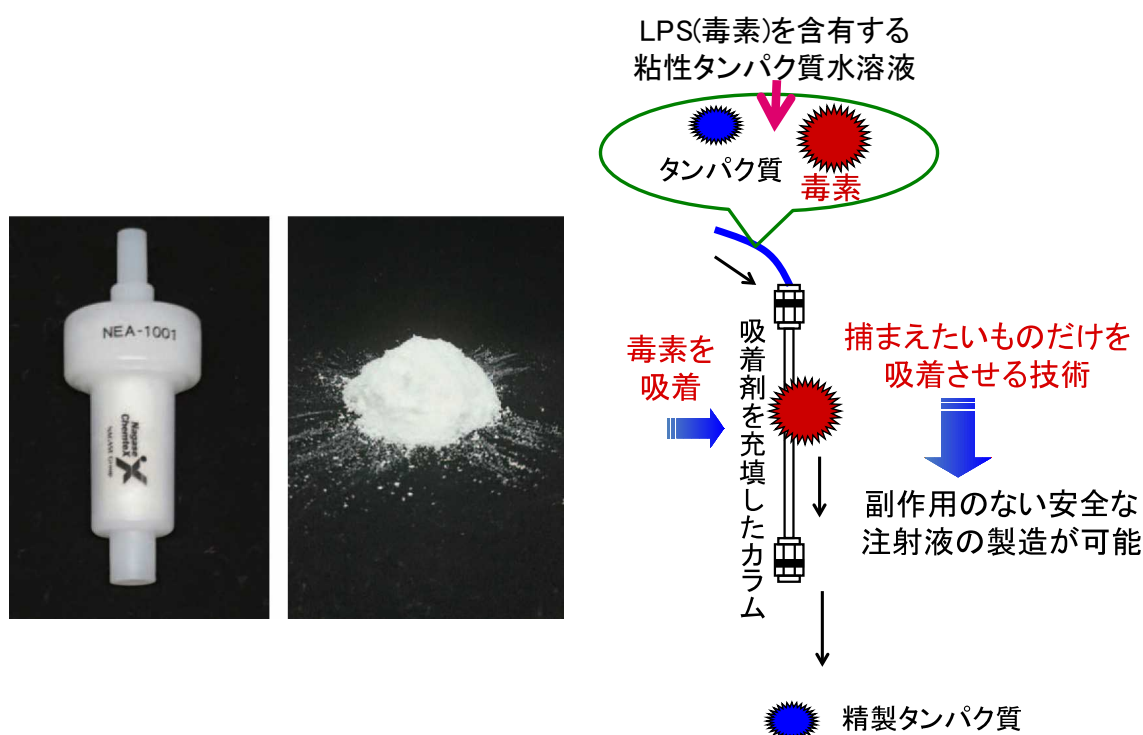


図2. アミノ化ナノファイバー充填カラムのLPS選択吸着システム

- 高い安全性が求められる人口骨などの体内埋め込み機器の材料の精製では非常にコストがかかっており、このような除去法を応用すれば大幅なコストダウンと製造プロセスの簡素化をもたらす可能性がある。特に今後成長が予想されるコラーゲンやゼラチンを原料とする埋め込み機器、細胞培養で用いる足場材などでも応用が期待される。従来のクリーンルームでの製造工程に組み合わせることで管理強化やスペックアウト品の減少などのメリットが得られる。
- 本研究成果は、以下に公表済み、および公表予定である。
 - 1) 特許出願: 特願2015-151271, 平成27年7月30日
 - 2) 新聞記事: 化学工業日報, 「エンドトキシ選択除去」p.3, 2017.2.14, www.kagakukogyonippo.com/headline/2017/02/14-28182.html

- 3) 学術論文 : M. Sakata, T. Sakamoto, M. Shimizu, R. Harada, D. Nakamura, Y. Maeda, Aminated Cellulose Nanofibers for Selective Removal of Endotoxins from Protein Solutions, Chemistry Letters, Vol. 46, 194–196(2017), doi:10.1246/cl.160996
 - 4) 国際学会: T. Sakamoto, Risa Harada, D. Nakamura, Y. Maeda, M. Sakata, Aminated Cellulose Nanofibers for Removal of Endotoxin from Cell Product Solution, Abstract of the 11th SPSJ International Polymer Conference, p. 759, 2016.12.16 (Fukuoka)
 - 5) 展示会 : 「エンドトキシン吸着材」, MEDTEC Japan, ブースNo.1505, ナガセケムテックス(株)出展, 2016. 4. 20-22 (東京ビッグサイト)
 - 6) 展示会予定 : 「新規エンドトキシン除去技術」, MEDTEC Japan, ブースNo.1509, ナガセケムテックス(株)出展, 2017. 4. 19-21 (東京ビッグサイト). <http://www.medtecjapan.com/ja/news/2017/03/27/1840>
- 共同開発企業のナガセケムテックス株式会社では、新規ナノファイバー吸着剤カラムの試作に成功しており、早期の製品化を計画している。熊本大学では、新規吸着剤の実用化を目指して、試作カラムのユーザーへの技術サポートを積極的に継続する計画である。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院先端科学研究部(工学系)
担当 : 坂田 眞砂代
電話 : 096-342-3675
e-mail : msakata@kumamoto-u.ac.jp