

環状高分子を利用した新奇刺激応答型 DDS 材料の開発

研究代表者

山本 拓矢 北海道大学大学院工学研究院 准教授

共同研究者

井上 浄 慶應義塾大学先端生命科学研究所 特任准教授



1. 研究の背景と達成目標

近年、核酸医薬品や遺伝子治療の分野の発展が目覚ましい。遺伝子導入において、プラスミドやアンチセンス DNA、RNAi などの核酸はそのままでは細胞への導入が難しく、キャリアの使用が必須である。特に生体成分を使ったリポソームは、すでにリポソーム製剤として医薬品や化粧品として認可されており、核酸のキャリアとしても有望である。しかし、核酸医薬で用いるような電荷を帯びている物質を導入すると、リポソームの構造やサイズが大きく変化し、その導入効果の低下や副作用の発現が指摘されている。

本研究課題は、環状高分子の特性を利用したドラッグデリバリーシステム(DDS)の薬物担体の開発を行うものである。そのために DDS 材料の作製(環状高分子の合成)および DDS 材料の性能検証を研究項目として挙げる。

2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

- ・環状ポリエチレングリコール(PEG)および PEG を含む環状ブロック共重合体の合成手法を確立した
- ・環状 PEG を分散安定剤として使用すると金属ナノ粒子の安定性が劇的に向上することを見出した
- ・高分子そのものの化学構造や分子量を変えることなく、高分子鎖 1 本につきたった 1 か所の化学反応で効率良く直鎖・環構造を切り替えることで激変する特性に着目し、新奇医薬用高分子材料の創出につながる
- ・高分子の繰り返し単位に対する化学修飾ではなく、環と直鎖の切り替えによる材料物性を制御することで既存の高分子材料の高機能化にも広く適用可能
- ・同様に化学修飾ではないため、毒性や環境汚染の懸念がほとんどない

3. 研究成果

現在、数多くのナノ粒子系医薬品の研究が進展しているが、DDS キャリアも含めそれらの多くは、生体適合性を有する PEG で表面を覆われたナノ粒子である。これに対し、環状ブロック共重合体はミセルの高い分散安定性を示したため、環状 PEG を用いた金ナノ粒子(AuNPs)の分散安定性評価実験を行ったところ、優れた効果の発現を見出した。つまり、種々の分子量を有する環状 PEG および対応する直鎖状 PEG で表面を保護した AuNP の塩濃度に対する安定性試験を行ったところ、環状 PEG で修飾された AuNP は、180 mM の NaCl 溶液で 1 週間以上分散安定性を保持した(図 1, 2)。この結果は、生理条件下(150 mM NaCl)でも十分に適用できることを示している。これに対し、同分子量の直鎖状 PEG を用いた場合、僅か 45 mM の NaCl で 3 時間内に凝集・沈殿した。さらに、環状 PEG は銀ナノ粒子に対しても同様の高安定性付与が確認された。これらの結果は、末端を持たない環状 PEG が直鎖状のもの

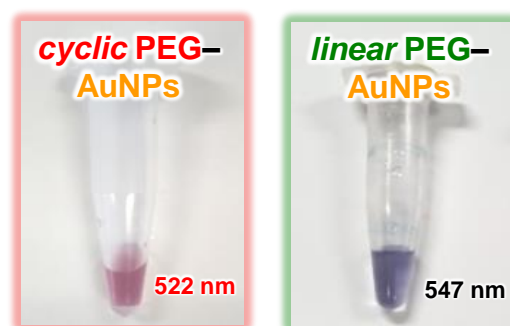


図 1. 金ナノ粒子(AuNPs)の分散安定性評価。環状 PEG を用いた場合、分散安定性が良く表面プラズモンの波長が保持されるが(522nm)、一般の直鎖状 PEG の場合、AuNPs の凝集により長波長へ変化する(547nm)。

比較して優れた安定性をナノ粒子に付与することを明確に示している。

4. 今後の展開

この環状 PEG を用いた新奇手法を種々のナノ粒子系医薬品に応用する予定である。また、本研究課題により確立した環状高分子がその「かたち」に基づき発現する「トポロジー効果」に立脚した高分子材料開発の方法論を多方面の応用に展開する。これは、トポロジーという概念を高分子材料設計に適用するパラダイムを構築し、材料分野の進展に大きく貢献するものである。

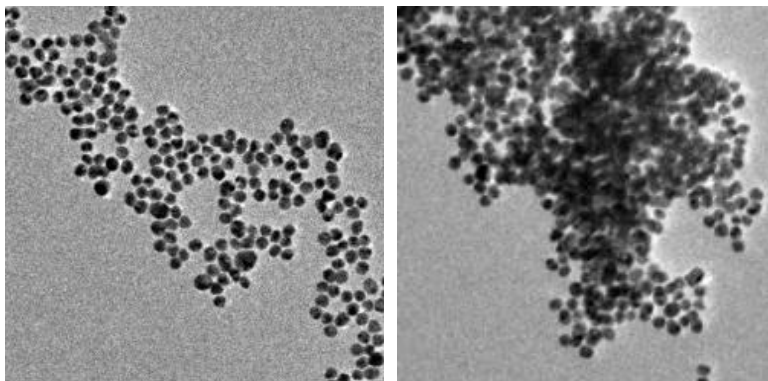


図 2. *cyclic* PEG-AuNPs (左)、*linear* PEG-AuNPs (右) の透過型電子顕微鏡像。環状 PEG を用いた場合の AuNPs の分散および直鎖状 PEG を用いた場合の凝集が確認できる。

5. 発表実績

1. 山本拓矢 環状高分子を利用した新奇機能性ソフトマテリアルの開発 C & I Commun. 2017, 42, 51-53
2. 山本拓矢、ホセ エンリコ キンサート「修飾金属ナノ粒子及び医薬組成物」、特願 2017-218620、出願人 国立大学法人北海道大学、出願日 2017 年 11 月 13 日
3. 山本拓矢, 環状高分子を利用した新奇ナノメディシン材料, ナノメディシン・ナノプローブ, キヤノン財団ライブラリ: 東京, 2017; pp. 152-170.
4. 山本拓矢, 環状高分子を利用した新奇機能性ソフトマテリアルの開発、第 68 回コロイドおよび界面化学討論会、神戸大学、神戸、2017 年 9 月 8 日 (招待講演)
5. 山本拓矢, 環状高分子を使用した機能材料開発、第 161 回東海高分子研究会講演会 (夏期合宿)、西浦温泉ホテルたつき、蒲郡、2017 年 9 月 1 日 (招待講演)
6. Yamamoto, T. Development of Functional Materials by Cyclic Polymers, International Symposium on Advanced Polymeric Materials 2017, New Huayuan Hotel, Changchun, China, August 28, 2017.
7. Yamamoto, T. Topology for Polymeric Materials, Knots and Polymers: Aspects of topological entanglement in DNA, proteins and graph-shaped polymers, Ochanomizu University, Tokyo, Japan, August 8, 2017. (invited lecture)
8. Yamamoto, T. Self-Assembly and Topological Conversion of Cyclic Polymers, Invited Lecture, Donghua University, Shanghai, China, October 25, 2016.
9. Quinsa, J. E.; Yamamoto, T. Stabilization of Silver Nanoparticles by Topological Polymers, AsiaNANO 2016, Sapporo Convention Center, Sapporo, Japan, October 12, 2016.
10. Quinsa, J. E.; Yamamoto, T. The Influence of Polymer Topology on the Stability of Silver Nanoparticles, 第 67 回コロイドおよび界面化学討論会、北海道教育大学旭川校 (北海道旭川市), 2016 年 9 月 22 日.