

高分子組織化に立脚した新しい医薬設計

長崎幸夫

生命がエネルギーを得るための酸素呼吸によって必然的に産生される活性酸素種(ROS)は、生体内タンパク質、脂質や遺伝子などに障害を与え、様々な疾病の原因となることが知られている。このようなROSによる疾病への関与を低減するため、ビタミンCやEなどの天然物抗酸化剤や様々な合成抗酸化剤が開発され、がん患者のQOLの改善や、脳梗塞後の機能改善など一定の効果は認められるものの、炎症部位などROSが過剰産生される部位での顕著な薬効発現には至っていない。

我々は、単独では薬効がなく毒性を示す低分子量の抗酸化剤を高分子ミセルをプラットフォームとする分子会合体に共有結合的に導入することで毒性を回避し(図1)、かつ炎症部位などROSが過剰産生される種々疾病に対し著しい治療効果を示すことを見出した。

低分子量の抗酸化剤は非特異的かつ瞬時に体内に広がってしまい、正常細胞のレドックスバランスを破壊し、副作用の原因となる。一方、図1に示すように、高分子の中に分子組織化にされた抗酸化剤は細胞内に取り込まれないため、正常細胞内のレドックス反応は破壊せず、マクロファージや好中球などの炎症細胞が細胞外に発生する過剰のROSを消去する(図2)。この高分子ミセルは、生体適合性の良いポリエチレングリコール(PEG)を表層に有するコアシェル型のナノ粒子であるため、人体に対しても副作用が低いこと、免疫システムを刺激しないこと、また血中滞留性が高いことなどが期待される。

このような抗酸化剤の高分子化・自己組織化の結果から、細胞実験では薬効が期待されるものの、生体では効果が得られなかったり、毒性が強く出現したりする低分子化合物でも、他の分子と自己組織化・複合化することによって、正常な組織や細胞内の正常な反応には影響を与えず、疾病選択的かつ特異的に薬理活性を發揮しうる、**分子組織化医薬**という本研究の基本概念的な想起に至った(図3)。自己組織化・複合化による生体機能の発現は、酵素反応などを想起させ、低分子化合物の機能発現の有力な方策と捉えられる。以下、具体的に分子組織化薬の例を示す。

a. 抗酸化剤の自己組織化による新しい創薬

上述したように、自己組織化能を有する抗酸化粒子はミトコンドリア内の電子伝達系を破壊せず、安全であるものの、疾病に関わるROSを消去しなければ全く使い物にならないが、この抗酸化ナノ粒子を検討している過程で副作用が無いこととともに、長期に滞留することがナノメディシンとして極めて重要である事を示してきた。例えば図4に示すアルツハイマー病マウスに対する抗酸化ナノメデ

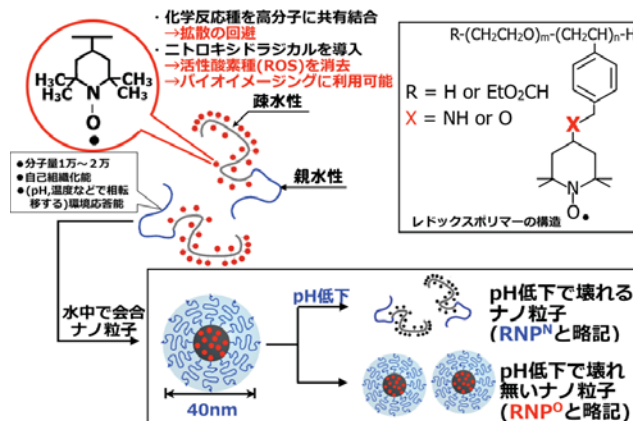


図1 悪玉活性酸素種を選択的に除去する新しい抗酸化高分子の設計

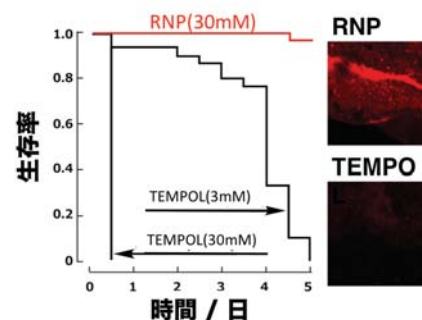
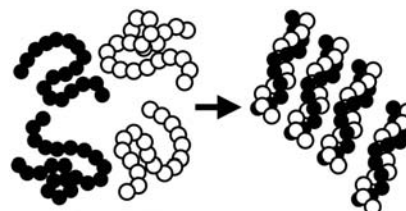


図2.ゼブラフィッシュに対する抗酸化剤の効果(赤い蛍光(白黒ではグレーに表示)は健康なミトコンドリアを表す。TEMPOLではほぼ全滅)



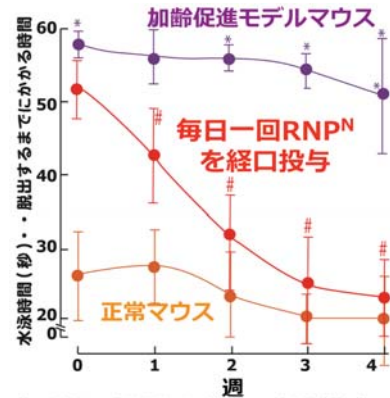
- 組織化して始めて惹起する生理機能の創出
- 低分子単独で避けられない副作用の低減
- 安価で安全な材料設計技術

図3.分子組織化医薬設計概念

インシンの経口投与で 4 週間後に認識能がほぼ完全に回復する事を示した(*Scientific Rep.*, 2016)。これは現在開発されているアルツハイマー病等の認知症薬が臨床試験を断念している結果と対照的である。アルツハイマー病のような様態では血液脳関門(BBB)が破壊され、薬物の透過が向上するものの、代謝の速い薬物はこの壊れた BBB を通過して脳内に十分取り込まれる前に代謝されてしまうのである。一方で我々の抗酸化ナノメディシンは、長期に血中に滞留するため、破壊された BBB から脳内に取り込まれ、その活性酸素種を消去する事で、このように認識能を回復することが可能となった。このような自己組織化抗酸化剤は、アルツハイマー病だけでなく、難治疾患として指定されている潰瘍性大腸炎や放射線保護剤、がんなど、酸化ストレスが大きく関与する疾患に高い効果を示す。

b. アミノ酸の自己組織化による新しい創薬

世の中健康ブームにのり、様々な健康食品や飲料が出回っている。中でもアミノ酸サプリは広く知られている健康食品の一つである。アミノ酸は筋肉や酵素など生体の構成成分を担うタンパク質のみならず、サプリで汎用いられているように、生体中で様々な生理反応を担う重要な因子である。例えばアルギニンは一酸化窒素合成酵素(NOS)の基質として NO 産生により血管新生やアポトーシス誘導に係わり、オルニチンは肝臓中でのオルニチンサイクルによりアンモニアの代謝に係わる。このようにアミノ酸は多様な生理作用を示すにも係わらず、高い水溶性のため、経口投与しても殆ど血中にとりこまれず、また極めて速やかに代謝されるため、効果的な利用が困難という大きな問題がある。我々は水溶性のブロック重合体、ポリエチレングリコール-b-ポリアルギニンを反対荷電を持つポリアニオンと混合して形成する安定なポリイオン子プレックス型(PIC)ナノ粒子の静脈投与で、担がんマウスの腫瘍に集積せしめ、腫瘍環境に应答して NO を産生するナノメディシンを開発した。さらに最近、L-DOPA を自己組織化し、パーキンソン病の副作用を低減しつつ効果を向上させるなど、アミノ酸をベースにした分子組織化創薬を展開している (図 5)。



* <0.05 vs. SAMR1; # <0.05 vs. SAMR8/Saline
 図 4. モリス水迷路による空間学習・記憶機能の評価 (レドックスナノ粒子投与群(RNP^Nと表記)は 4 週間でほぼ正常マウスと同等の認識能を回復した)

c. 短鎖脂肪酸の自己組織化による新しい創薬

短鎖脂肪酸はその鎖長に応じて免疫抑制能、肝線維化抑制能、肥満抑制能、抗がん能など、様々な生理機能が報告されている。このように短鎖脂肪酸の生理機能は高く注目されているものの、内在性短鎖脂肪酸を制御し、利用するための時空間的な制御は容易ではない。

短鎖脂肪酸は、その溶解性やにおいなどにより投与方法の問題があるだけでなく、低分子のため代謝が早い、会合によってその生理機能が変化するなど扱いが困難であり、一部サプリメント等で知られているが、実質的効果には限界がある。

そこで内在性短鎖脂肪酸機能を超越し、時空間的に短鎖脂肪酸を発現する新しい分子組織化薬の設計を行った。具体的には代謝可能な会合性を有する高分子に脂肪酸エステルを導入し、形成するナノサイズの自己組織体が局所エステラーゼにより分解し、時空間的に制御された脂肪酸デリバリー用ナノ組織体を設計した (図 6)。この短鎖脂肪酸ベースナノ組織体はがん転移抑制や肥満ダイエットなど、短鎖脂肪酸の関与する疾患に効果を示した。これらのナノ組織化薬は副作用を高度に低減した新しい材料として新しい創薬産業への展開が期待される。

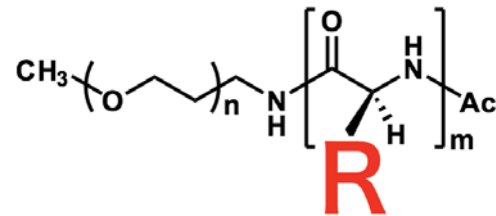


図 5. アミノ酸をベースとした自己組織化薬の設計

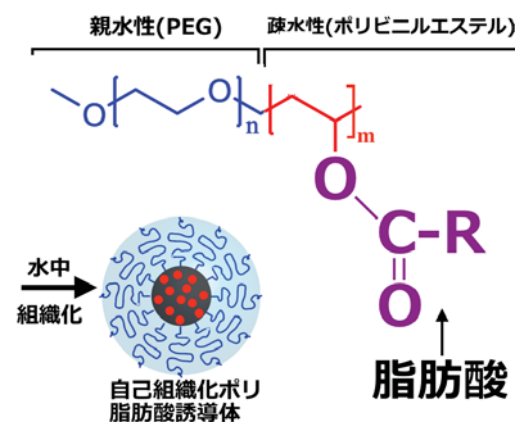


図 6. 短鎖脂肪酸をベースとした自己組織化薬の設計