

# 高分子精密創薬化学序論

甲田優太 (筑波大学・数理物質系)

活性酸素種(ROS)は、シグナル伝達やエネルギー生成など、生体の恒常性維持に必要不可欠な化学種である。疾患などにより大過剰に発生した ROS は、グルタチオン(GSH)や抗酸化タンパク質では正常に還元し難く、DNA などの酸化傷害が蓄積された酸化ストレス状態が惹起される。この酸化ストレスは、多くの疾患の重症化に関わっている。故に、フリーラジカルを還元する抗酸化剤が治療薬として期待されたが、実際にはほとんど実用化に至っていない。例えば、*N*-アセチルシステインやビタミン E などの抗酸化剤は低分子薬であり、投与後瞬時に非特異的に拡散する。低量投与では患部に送達される抗酸化剤自体が非常に少ないため、薬理効果を得ることができない。一方、大量投与した場合は、酸化ストレス状態の患部だけでなく、正常組織の細胞にも取り込まれるため、恒常性維持に必要な ROS も還元されて細胞内の酸化還元バランスが破綻する。その結果、抗酸化剤の大量投与は致命的な副作用を惹起するため、実用化に至らなかった。

故に、抗酸化療法を実現するためには、抗酸化剤の致命的な副作用を抑制する必要がある。そこで、内在性の抗酸化物質であるシステイン(Cys)に着目し、システインを基盤とした高分子ミセル型のナノ粒子を開発した。生体適合性が認められたポリエチレングリコール(PEG)に疎水化ポリシステインを連結した両親媒性ブロック共重合体は、水中で自発的に会合してナノ粒子(Nano<sup>Cys</sup>)を形成する。一般的にナノ粒子は正常細胞への取り込みが抑制されるため、低分子の致命的な毒性を抑制することが可能となる。また、ナノ粒子は経口投与後に腸粘膜に集積した後、徐々に崩壊して消化酵素の作用を受ける。これにより Nano<sup>Cys</sup> はシステインの徐放が期待でき、血中濃度を中程度に長時間維持することで副作用を抑制するだけでなく、システイン本来の生理活性を薬理効果へと繋げることが可能になる。

筆者は、システインが有する 3 つの官能基に着目し、チオエステル結合でシステインを連結したブロック共重合体によるナノ粒子の合成(Nano<sup>COS</sup>)にも成功している。親水性の安定なペプチド主鎖とは異なり、チオエステル主鎖は疎水性の反応性の高い結合である。すなわち、システイン一つから物理化学的性質が全く異なるナノ粒子を合成でき、Nano<sup>COS</sup> は、Nano<sup>Cys</sup> よりも素早く生分解されてシステインを徐放することが期待できる(図 1)。

このようにシステインのモノマー連結設計により急性から慢性まで幅広い疾患に対応可能な抗酸化薬を開発が期待できる。本発表では、このような精密重合を基盤とした高分子設計戦略と治療効果に与える影響について紹介し、創薬化学の未来について議論を深めたい。

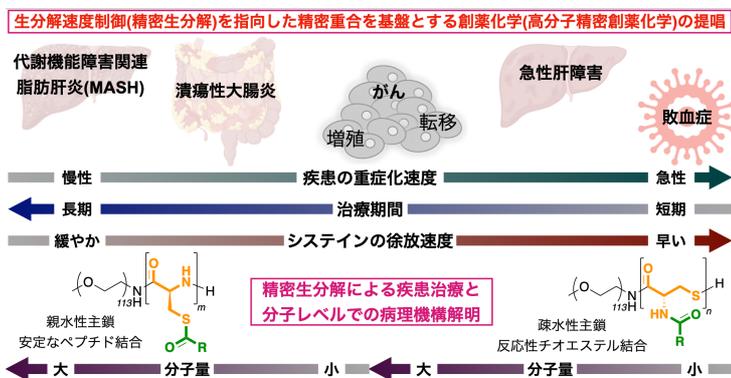


図 1 システイン連結設計による Nano<sup>Cys</sup> の生分解性制御と多様な疾患に適用可能なシステイン製剤の開発。精密重合を基盤とした高分子精密創薬化学の創出を目指す。