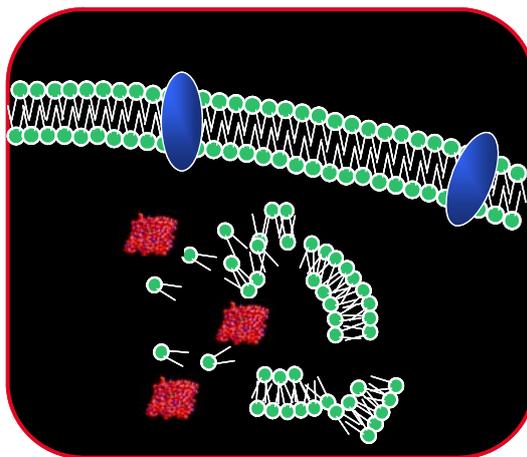


ディビジョン番号	13
ディビジョン名	高分子

大項目	4. 生体・環境関連高分子
中項目	4-8. ドラッグデリバリー
小項目	4-8-3. タンパク質デリバリー材料

#### 概要（200字以内）

多くの生体高分子は、多様な生理活性を示す為、その副作用発現は克服すべき課題である。さらに、組織内の特定の細胞あるいは細胞内の特定のオルガネラへ送達されてはじめて有効性を発揮する。従って、生体高分子を有効な医薬品として開発するにあたっては体内安定性を確保すると共に、体内動態並びに細胞内動態を緻密に制御しうる DDS の導入と、生体高分子の物性や作用機序に合致した新たな DDS 基盤技術の確立が不可欠である。



#### 現状と最前線

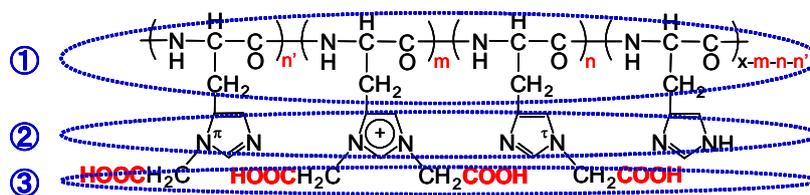
20 世紀後半からのライフサイエンス研究の目覚まし進展は、「薬」そのものの概念を大きく変革し、現代医療体系では従来の低分子有機化合物のみならず生命体の機能発揮・恒常性の維持を担う核酸やタンパク質をも薬物として捉えることが可能となった。

しかし、これら生体高分子は本来の生理活性に基づく優れた薬効発現を期待できるものの、そのままの形状で「薬」として生体に投与しても速やかに分解されてしまう為、医薬品化に成功しているものは非常に限られている。また、多様な生理活性を示すことによる副作用発現も克服すべき課題の一つであり、さらに、多くの生体高分子は組織内の特定の細胞あるいは細胞内の特定のオルガネラへ送達されてはじめて有効性を発揮する。従って、生体高分子を有効な医薬品として開発するにあたっては、体内安定性を確保するとともに体内動態並びに細胞内動態を緻密に制御しうる DDS の導入と、生体高分子の物性や作用機序に合致した新たな DDS 基盤技術の確立が不可欠である。

日本においては、府省連携プロジェクトとして「ナノ DDS」をテーマにしたプロジェクトが展開されている。これら国家プロジェクトの研究成果により、原子操作や高分子物質の自己組織化などを利用して、従来では全く想像できなかった新しい物性・特性を持ったナノ構造体の創製が可能になってきており、ナノテクノロジーは生体高分子の DDS キャリアー開発における革新的技術として大いに期待されている。

しかし、実際に原子・分子の配列を制御することによって得られたナノ構造体の DDS キャリ

## Carboxymethyl Poly(L-histidine)



### ① Membrane Disruptive Ability

### ② Proton Sponge Effect

### ③ Suppression of Nonspecific Interaction with Serum Protein

S. Asayama, H. Kato, H. Kawakami, and S. Nagaoka,  
*Polym. Adv. Tech.*, accepted.

アーとしての特性および発展性に関する情報はほとんどないのが現状であり、ナノ構造体の具体的な DDS 用途を提案するとともに、ナノテクノロジーの医薬品開発における有用性を作用機序と治療効果との関連評価から実証し、それらの基礎的知見をより理論的な DDS キャリアの設計・創製へとフィードバックしていく必要がある。

この様な背景のもと、効率の良いエンドソームエスケープを目指した材料の一例として、ポリ-L-ヒスチジンにカルボキシメチル基を部分導入したカルボキシメチル化ポリヒスチジン (PLH-COOH) を紹介する (上図参照)。プロトンスポンジ効果に加えエンドソーム内 pH において細胞膜融合活性を発現し、導入したカルボキシメチル基が血清タンパク質との非特異的相互作用を抑制する為、細胞質内へのタンパク質デリバリーを促進する新規 pH 応答性ポリペプチドとしての展開が期待される。

これらの研究成果は、タンパク質デリバリー用 DDS キャリアの開発推進に貢献するであろう。

<参考文献> 「第 56 回医用高分子研究会講演要旨集 主題=デリバリー技術の最先端」

#### 将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題
  - ・ 機能性キャリア基本技術 (生体高分子等)
  - ・ 高効率なエンドソームエスケープ用材料
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
  - ・ 生体高分子の物性や作用機序に合致した新たな DDS 基盤技術
  - ・ ナノ構造体の具体的な DDS 用途を提案した理論的な DDS キャリアの設計および創製

#### キーワード

pH 応答性高分子・細胞膜融合ポリペプチド・エンドソームエスケープ・生理活性高分子・ドラッグキャリア

(執筆者: 朝山 章一郎)