

氏名（本籍）	土井 直樹（岡山県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第165号
学位授与年月日	平成28年3月17日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	多糖類と医薬品モノマーとの固相メカノケミカル反応による 新規高分子医薬の開発に関する研究
論文審査委員	主査 竹内 洋文 副査 永瀬 久光 副査 佐治木 弘尚

## 論文内容の要旨

近年、ナノ物質を薬物キャリアとして用いるナノ DDS 医薬品に関する研究・実用化が盛んに行われており、高分子主鎖に低分子薬物を結合させた高分子プロドラッグに関しても薬物の徐放化などが期待されることから数多くの研究が展開されている。一方、著者の研究室ではこれまでにメカノケミカル反応を利用した高分子プロドラッグ合成に関する研究を展開しているが、多くは生体内で非分解性の高分子を用いていた。高分子プロドラッグを血中に投与することを考えた時、生分解性あるいは少なくとも体外から排出される程度の分子量の低下をすることが望まれる。かかる背景より著者は、生分解性を有する多糖類を利用したメカノケミカル反応による新規高分子プロドラッグ開発に着手した。

以下に本研究により得られた知見を要約する。

### 1. セルロース誘導体と医薬品モノマーとの固相メカノケミカル反応を利用した新規高分子医薬の開発

既報のセルロース誘導体のメカノリシスに関する知見を基に、モデル多糖類としてヒドロキシエチルセルロース (HEC) と医薬品モノマー (MA-5-FU) との固相メカノケミカル反応を実施し、その反応特性や生成高分子特性、薬物放出特性について検討した。

反応初期の ESR スペクトルにおいて、MA-5-FU のメカノケミカル固相重合により観測される 9 本線スペクトルが観測されたことから、HEC のメカノラジカルと MA-5-FU とのメカノケミカル固相重合の進行が示唆された。また、HEC を単独で粉碎した時に比べ MA-5-FU 存在下の方がより多くのラジカルが観測されるものの、両者の分子量変化には有意な差異がないことから、両者のラジカル量の差は生成するメカノラジカルの安定性に起因していることが明らかとなった。さらに、MA-5-FU の重合は定量的に進行し、生成した高分子プロドラッグの薬物放出は 1 次反応速度式に従い、本実験範囲内において加水分解速度定数は生成高分子の分子量や多分散度の影響を受けないことを明らかにした。

### 2. デキストラン (Dx) とグリコーゲン (Gly) に生成するメカノラジカルの

### 構造とその反応特性

生分解性のある多糖類を利用した新規高分子プロドラッグ構築を目指し、生体内にて緩やかに加水分解を受ける  $\alpha$ -グルカンである Dx および Gly のメカノリシスにより生成するメカノラジカルの構造とその反応特性について検討を行った。

Dx および Gly のメカノリシスを実施したところ、両者の ESR スペクトル外形には差異が認められた。Dx および Gly のメカノラジカルのコンピューターシミュレーションによる ESR スペクトル解析の結果、両者のメカノラジカルの構成ラジカルはアミロースの構成ラジカルと一致しており、その比率を変えることによりそれぞれの ESR スペクトルを再現可能であることが明らかとなった。さらに、Dx および Gly においては、分岐部位の存在によりメカノケミカル的に不安定なラジカルが多く生成し、アミロースと比較し、失活反応が優位に進行することが示唆された。また、Gly では、生成メカノラジカルの転移反応等により生じた未結合手 (DBS) が、Gly の架橋構造により安定化されることが示唆された。また、ラジカル量の経時変化より、Dx および Gly ともにラジカル量が極大値を示した後、減少する挙動を示しており、メカノラジカルの生成と同時に、失活反応も進行していることが明らかとなった。

### 3. デキストランまたはグリコーゲンと医薬品モノマーとの固相メカノ

#### ケミカル反応による新規高分子医薬の開発

上述の知見を基に、Dx と Gly を用い、MA-5-FU との固相メカノケミカル反応による新規な高分子医薬の合成および、生成高分子特性ならびに薬物放出特性について検討を行った。

Dx と Gly とともに、反応初期の ESR スペクトルにおいて 9 本線スペクトルが観測されたことより、Dx および Gly のメカノリシスにより生成したメカノラジカルと MA-5-FU とのメカノケミカル固相重合の進行が示唆された。両者とも、メカノケミカル固相重合は定量的に進行したが、Gly の方がより早く進行した。この結果は、Gly を用いた時の方が生成ラジカル量は多く、したがって、重合反応も速やかに進行したためと考えられる。Dx を用いた高分子プロドラッグからの薬物放出は、1 次反応速度式に従い、本実験範囲内においては、加水分解速度定数は、平均分子量および多分散度に依存しないことが明らかとなった。一方、Gly と MA-5-FU との高分子プロドラッグからの薬物放出においては、反応初期 (5 時間まで) は 1 次反応速度式に従った薬物放出を示したが、その後の薬物放出速度は緩やかとなった。この結果より、多分岐鎖を持つ Gly 粒子内部に存在する合成高分子鎖からの薬物放出が拡散律速であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、機械的なエネルギーにより引き起こされるメカノケミカル固相反応を利用して、多糖類と固体医薬品モノマーとの重合による新規高分子プロドラッグの構築を試み、その調製メカニズム、物性を中心に研究したものである。モデル多糖類としてヒドロキシエチルセルロース (HEC) を選び、HEC と医薬品モノマーとのメカノケミカル反応の動力学的反応解析を行うとともに、その薬物放出特性について明らかにした。次に、

生体内で緩やかに分解し得るデキストラン (Dx) とグリコーゲン (Gly) に着目し、両者のメカノケミカル反応について詳細に検討を行った。その結果、両者の ESR スペクトル外形は異なるものの、構成ラジカルは同じでありその比率を変えることにより両者のスペクトルを再現可能である事を明らかにした。かかる知見を基に、生分解性ポリマー (Dx, Gly) と医薬品モノマーとのメカノケミカル反応を行い、メカノラジカル生成量が多い Gly の方が効率良くメカノケミカル重合が進行することを見出した。また、高分子の分岐構造が薬物放出性に影響することも明らかにした。

以上の結果より、生分解性を有する多糖類と医薬品モノマーとのメカノケミカル反応による新規高分子プロドラッグの構築法を確立するとともに、その物性、薬物放出性についても明らかにしており、博士 (薬学) の論文として価値あるものと認める。