



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	多分岐糖鎖を用いた機能性医用材料の創製 : より安全で、高性能な医用材料を目指して
Author(s)	佐藤, 敏文
Citation	創成ニューズレター, 2, 17-19
Issue Date	2005-02
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72337
Type	article
File Information	sousei_news_02.pdf



多分岐糖鎖を用いた機能性医用材料の創製

～より安全で、高性能な医用材料を目指して～



●図1.
研究概念図。人・動物由来医療用材料による未知感染症をなくす一つの提案として、新しい糖鎖誘導体を用いた医療材料の開発を行っています。

2001年9月に日本でも狂牛病に感染した牛が確認され、社会問題になっていますが、この問題は食品の安全性のみでなく、医用品や医薬品の品質や安全性にも関連しています。たとえば、現在用いられている外科用接着剤や止血剤などの医用材料のほとんどは牛や豚の皮や人の血漿タンパク質といった生体材料(ゼラチン・コラーゲン・フィブリノゲンなど)を原料に製造されています。厚生労働省(当時、厚生省)は日本で狂牛病が確認される以前から、これらからのウイルス性肝炎、アレルギー物質、発熱性物質、BSE等の未知感染症に対する懸念のため、安全な材料への置き換え、原料輸入国の制限などの指導と規制を行っています。このような状況の中、合成材料を原材料とした外科用接着剤、止血剤としてシアノアクリレート(アロンアルファ Aなど)が実用化されていますが、その性能や毒性に基づく制約から適用はごく限られたものにとどまっています。また、ゼラチンに化学的な処理を加えて反応させる製品も実用化されていますが、これについても架橋剤(グルタルアルデヒド)による副作用が問題になっています。そのため、感染の可能性のある人・動物由来原料を用いず製造可能な、安全で性能の良い医用材料の製品化が望まれています。

このような状況に対応するために私たちの研究グループでは新しい材料の探索研究を行い、植物由来の原料から作られた新しい糖鎖誘導体(多分岐糖鎖誘導体および天然多糖誘導体)の調製に成功しました。この糖鎖はお菓子等で使用されている糖類や廃糖質と呼ばれる廃木材や廃糖から作ることが出来ます。北海道は土地柄、廃糖質が多く、この処理が問題となっていますが、この廃糖質を高度利用することにより北海道の地場産業の振興と発展の一助になると考えられます。

私はこの糖鎖を基盤材料に用いた新しい医用材料の実用化を目指し、創成科学研究機構で研究開発しています【図1】。具体的には、1)特殊な構造と機能を持つ多分岐糖鎖(ハイパーブランチ糖鎖)の調製、2)糖鎖を基盤材料に用いた外科用接着剤、止血剤、人工臓器用コーティング材の開発、3)多分岐糖鎖を用いた薬物徐放材料の開発等の研究を進めています。

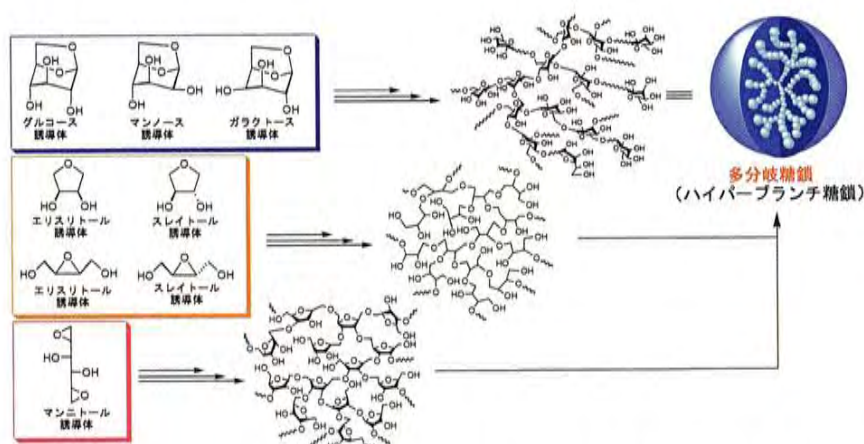
1 特殊な構造と機能を持つ多分岐糖鎖(ハイパーブランチ糖鎖)の調製

天然には、アミロペクチンやレンチナンなどの様々な分岐状糖鎖が存在し、これらはアミロースやセルロースなどの直鎖状糖鎖とは異なった物性や生理活性を示す事が知られています。それゆえに、分岐構造を制御した糖鎖の精密合成が可能となれば、新しい機能性材料として各分野での幅広い応用が期待できます。

最近、私は無水糖と二無水糖の水素移動反応を伴った開環重合が新規な多分岐糖鎖(ハイパーブランチ糖鎖)の合成に有用であることを報告し、一部は特許申請しています【図2】。保護・脱保護過程を必要としないこの糖鎖合成法は、種々の無水糖と二無水糖に適応可能なきわめて合理的な方法です。この糖鎖合成法を用いることで多分岐状の水溶性糖鎖を再現性良く、かつ、大量に調製することが出来、これにより、工業的規模で多分岐糖鎖を機能性材料として使用することが可能となりました。さらに、アミロペクチンなどの天然分岐糖鎖からの調製では不可能であった分子量や分岐度の調整が可能となり、利用用途に応じた多分岐糖鎖が調達できます。

この多分岐糖鎖はナノスケールの球状糖鎖であり、その特異的な構造から「高濃度でも高溶解性、低粘性(ニュートン流動性)」、「糖クラスター効果による分子認識能」など直鎖状糖鎖とは異なる特性を有しています。

この糖鎖が持つ材料としての利点は、(1)入手が容易な物質から実用的なコストで再現性良く調製できること、(2)原料や生成方法の選択により物理的、化学的な性質を広く制御できること、そして、(3)分解後の生成物の生物的安全性からも問題ない糖類を原



●図2

無水糖と二無水糖による多分岐糖鎖(ハイパーブランチ糖鎖)の調製。球状の水溶性多分岐糖鎖を再現性良く、かつ、大量に調製することが出来ます。

料に用いていることなどがあげられます。また、植物由来材料の高付加価値化による資源循環により、新たな産業の振興と発展の一助になると考えられます。この糖鎖は生体適合性物質などによる化学修飾により高機能な材料となることから、現在、医用基盤材料をはじめ、化粧品材料、分離分析材料などへの応用を念頭に研究を進めています。

2 糖鎖を基盤材料に用いた外科用接着剤、止血剤、人工臓器用コーティング材の開発

人・動物由来医用材料による未知感染症をなくす一つの提案として、私たちの研究グループでは植物由来の原料から作られた新しい糖鎖誘導体に注目しています。一つは前項で紹介した多分岐糖鎖の誘導体で、もう一つは、汎用されている天然多糖類の誘導体です。これら両者の長所を利用することで、反応して瞬時にハイドロゲルを生成する新しい医用材料の開発を行っています【図3】。

反応は糖鎖誘導体の水溶液に架橋剤を混合することで迅速に進み、流動しないゲルを形成します。糖鎖誘導体を用いることによる利点は、化学構造、組成比、溶液濃度などの違いにより、利用用途に応じた生成物の物性制御が可能という点です。また、感染の危険性ははらむ人・動物由来の材料を使用せずに既存の汎用医用材料、用具を製造する選択肢ができることにより、医療の安全性を向上することができます。現在、安価で生産でき、感染の心配がないという糖鎖誘導体の特性を活かし、二液混合型の外科用接着剤、止血剤、人工臓器用コーティング材、創傷被覆材、医療用臓器模型材料などの実用化を企業と共に進めています【図4】。



●図4

新しい糖鎖誘導体から作られたハイドロゲル材料。創傷被覆や癒着防止用としてのハイドロゲル膜(左)と外科用接着剤、止血剤としてのゲル状物質(中央と右)。



佐藤 敏文

さとう としふみ
助手



新製ハイドロゲル材料

●図3

新しい糖鎖誘導体から作られたハイドロゲル材料。糖鎖誘導体と架橋剤の化学構造、組成比、溶液濃度などの違いにより、利用用途に応じたハイドロゲルの物性制御が容易に出来ます。

3 多分岐糖鎖を用いた薬物徐放材料の開発

親水性部位と疎水性部位を併せ持つ両親媒性高分子は適当な溶媒中でミセルを形成し、その内部に薬物等のゲスト分子を捕捉する能力を有しています。一方、一分子でミセルと同様の機能を持つ両親媒性高分子は通常のミセルと比較して、粒子としての高い安定性や低濃度での機能発現が可能という特徴を持つため、最近、多くの関心を集めています。無水糖と二無水糖から得られたハイパーブランチ糖鎖は、多数の水酸基を有する水溶性の球状糖鎖であることから、疎水性置換基を化学修飾することで外殻が疎水性、内殻が親水性の両親媒性高分子を合成することができます。一例を挙げると、多分岐糖鎖とアミノ酸エステルイソシアナートとの反応により、外殻に疎水性のアミノ酸エステル基、内殻に水溶性の多分岐糖鎖を有する両親媒性高分子になります【図5】。

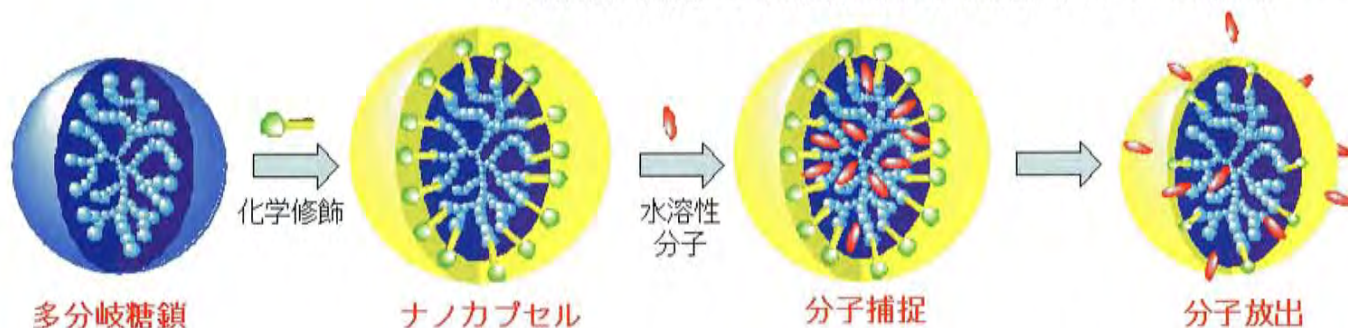


図5. 両親媒性多分岐糖鎖(ナノカプセル)の水溶性分子捕捉能および捕捉分子の放出能。カプセル内部は水溶性の多分岐糖鎖で、外殻は疎水性のアミノ酸エステル基。カプセル内部に水溶性分子を包摂できる。さらに、カプセル外殻の加水分解により水溶性分子が外に放出される。

この両親媒性高分子は内部の親水性部位に親水性の低分子化合物を内包できるナノカプセルとして作用することから、薬物徐放性ナノキャリアとしての応用が可能です。たとえば、ローズベンガルという色素は有機溶媒に不溶性であるため溶解しても着色は見られません【図6・右側】。それに対して、ナノカプセルを溶解したクロロホルム溶液で同様の実験を行った結果、ローズベンガルに由来した赤色の着色が見られました【図6・左側】。このことはローズベンガルがナノカプセル内に捕捉されたこと、すなわち、ナノカプセルが水溶性分子の貯蓄能力を有することを意味しています。さらに、ナノカプセルによって捕捉された水溶性分子は水中にて徐放能力を有しています。この放出速度とタイミングはナノカプセルの化学修飾の程度、種類、そして放出環境(pHや温度等)によってコントロールすることができます。

この研究に用いた両親媒性ナノカプセルは捕捉した薬物を体内で徐放するドラッグデリバリーシステムへ応用することが可能であり、医療、医薬関連分野に大きく貢献するものです。現在、多分岐糖鎖が持つ糖クラスター効果を利用した新たなドラッグデリバリーシステムの確立と農業分野や環境分野での長期利用可能な土壌物質分析用材料等の応用を目指して研究しています。

4 おわりに

非常に性能が良い材料でも医用材料として認可されるまでには多くのハードルを乗り越える必要があります。しかしながら、このような一連の研究が未知感染症の危険性をはらむ人・動物由来物を使用せずに医用材料、用具を製造する選択肢を増やし、結果として医療全体の安全向上に貢献することは明らかです。北海道で開発された技術が国内はもとより、諸外国でも利用されることを目指し、日々研究に励んでいます。



図6. ナノカプセルが赤色色素を捕捉する様子(左)。右はプラंक溶液。