

京都大学大学院工学研究科 講師 三木 康嗣氏  
Koji Miki



(業績)「多糖類縁体の合成・機能化に基づく  
高性能腫瘍造影剤の開発」

オーダーメイド医療に対応できる次世代バイオマテリアルの開発において、高度にかつ精密に機能化が可能な基幹材料の創製が喫緊の課題である。三木氏は、このような材料として天然由来の高分子に類した構造を持つ非天然型高分子が適すると考え、ポリフラノースを模した非天然型多糖類縁体の合成法を開発した。また、多糖類縁体を機能化することで腫瘍をコントラスト良く可視化できる光造影剤を創製した。さらに、この多糖類縁体の機能化法を天然多糖の修飾に適用することで、実用的な腫瘍造影剤を開発した。以下にその業績概要を示す。

1. ポリフラノースを模した非天然型高分子の開発

生体に対し利用される高分子は、生体内環境に適合したポリペプチドや多糖などが中心であるが、それらの機能化が容易ではないため、高性能なバイオマテリアル開発は困難を極める。三木氏は、容易に官能基化できる高分子として、RNA にも含まれるフラノースに類する構造を有する多糖類縁体を設計し、遷移金属触媒を用いる開環メタセシス重合とジヒドロキシ化反応を組み合わせることでその簡便合成を達成した。この合成法は、多成分ブロック共重合体やランダム共重合体の合成が可能であり、構造や機能を自在に制御できる特徴を有するとともに、この非天然型多糖類縁体は生体に対して低毒性であった。

2. 高コントラスト光腫瘍造影剤の開発

近赤外光を用いる腫瘍の可視化は、低侵襲性、コストや解像度の観点から臨床利用されている PET や MRI と相補的な撮像法として注目されている。また、内視鏡や外科手術の際にも併用可能な技術として注目され、近年活発に研究がなされている。両親媒性高分子が形成する自己集合体は、正常な血管壁と比べ脆弱な腫瘍血管壁を通過しやすく、腫瘍組織に効果的に蓄積する効果 (EPR 効果) が見込まれるため、腫瘍造影剤の有力な候補と考えられる。しかし、高コントラストな腫瘍の可視化に適した高分子自己集合体を母体とする光造影剤はあまり知られていない。これらを背景に三木氏は、多糖類縁体を化学修飾することで、微小腫瘍検出が可能な高分子自己集合体型の光腫瘍造影剤の開発に成功した。

EPR 効果を利用する自己集合体の効果的な腫瘍への送達には、高希釈条件における自己集合体の安

定性が重要である。疎水性側鎖としてポリメタクリレートを用いることで、臨界凝集濃度が  $0.1 \sim 1$  nM と極めて低濃度で安定な自己集合体を形成することを明らかにした。また、疎水性側鎖としてオリゴペプチドを用いることでも安定な自己集合体の形成が可能であった。この自己集合体内でアミド結合が形成する極性疎水性環境を利用してモデル薬剤の徐放を達成しており、効果的な抗がん剤送達への応用の可能性も示した。

また、主鎖と色素および主鎖と腫瘍ターゲティング剤の間の連結基の長さを調整することで、発光性と腫瘍特異性を精密に制御できることを明らかにした。

さらに、疎水性側鎖 (鎖状アルキル基やステロイド類など) を持つ多糖類縁体のヒドロキシ基にポリエチレングリコールを結合させ、両親媒性 Janus ブラシ状ポリマーを合成した。これが形成する自己集合体の粒径は、疎水性側鎖の種類や大きさにより制御できた。EPR 効果に適した粒径 20 nm 程度の自己集合体を用い、短時間 (投与後 10 分以内) での高コントラストな腫瘍の可視化にも成功した。

3. ヒアルロン酸を母体とする腫瘍造影剤の開発

上述の光腫瘍造影剤開発において確立した多糖類縁体の化学修飾法を基に、ヒアルロン酸を独自の手法で修飾し、腫瘍集積性を有するヒアルロン酸誘導体の合成に成功した。特に、非水系 Huisgen 反応が両親媒性分子の合成に適していることを見出した。色素を疎水性側鎖として有するヒアルロン酸誘導体は、近赤外光の照射により、蛍光だけでなく疎密波を効率良く発することを見出し、光音響造影剤としても利用できることを示した。

以上のように三木氏は、生体高分子と人工高分子の境界に位置する多糖類縁体を基盤とする新しい合成戦略を確立し、これが生体適合性と機能性を併せ持つ医用高分子材料の開発に有効であることを実証した。これらの研究業績は国内外から高い評価を受けており、有機合成化学奨励賞に値すると認め、ここに選定した次第である。

[略歴]平成 15 年京都大学大学院工学研究科博士後期課程修了

現在 京都大学大学院工学研究科 講師