

# 論文の要旨

題目 多糖によって水溶化された疎水性分子を用いた機能性材料の開発に関する研究  
(Development of Functional Materials Using Hydrophobic Molecules Solubilized by Polysaccharides in Water)

氏名 日野 彰大

医薬品化合物の水溶性はバイオアベイラビリティの観点から、最も重要なファクターであり、医薬品開発において最も考慮すべき性質の一つである。しかし、優れた薬効を示すにもかかわらず水溶性が乏しいという理由などの生物薬剤学的性質でドロップアウトしてしまう医薬品リード化合物が、全化合物のおよそ 40 % を占めると言われている。このことから、既存の水溶化技術には未だ改善の余地があると言える。例えば、化学修飾による水溶化法では、置換基の導入によって本来持っていたはずの優れた薬効が失われる、もしくは生体に好ましくない影響を与える物質に変化してしまう可能性がある。したがって、「薬効が保持される水溶化法」の開発はこのような問題を打破できるのではないかと考えられる。本論文では、直鎖状多糖類を可溶化剤として用いた超分子化学的手法による水溶化法に着目した。高速振動粉碎法によって直鎖状多糖類と難水溶性物質を複合化し、その複合体の持つ性質・機能性を評価することで新たな知見を得ることを目的とし、分光学的、モルフォロジー、および *in vitro* の観点から医薬品化合物の水溶化に適用可能な水溶化法とそれを用いた機能性材料の開発に関する研究を行った。

第 1 章では、研究背景として、医薬品開発における薬効分子の水溶性が持つ重要性を、バイオアベイラビリティの観点から概観し、現状の医薬品水溶化技術が抱える問題を提起し、この解決策に関して言及した。

第 2 章では、 $\beta$ -グルカン可溶化剤とし、各種ポルフィリン類縁体をモデル薬剤として、高速振動粉碎法を用いて水溶化を試みた。また、この複合体が持つ光線力学治療薬としての適用可能性を検討した。

ポルフィリン類縁体・ $\beta$ -グルカン複合体は、その可溶性、長期安定性、モルフォロジー、および一重項酸素発生能においてポルフィリン類縁体・シクロデキストリン錯体と比べて優れた性質を有していることが明らかとなり、この複合体は光線力学治療薬として適用可能であることを示した。また、*in vitro* での評価においても、生体透過性に優れた赤色光の照射によって細胞死を引き起こすことが分かり、既に上市されている光線力学治療薬と比較して約 15 倍の活性があることから、優位性の高い光線力学治療薬であることを示した。この活性は、ポルフィリン類縁体の種類によって大きく異なり、ヒドロキシフェニル基あるいはアミノフェニル基を持つポルフィリン誘導体、およびジアザポルフィリン誘導体の複合体にのみ光毒性が現れることが分かった。この結果から、ゲスト分子の構造を細胞が認識し、細胞内への取り込みが促進されたために光毒性が発現したものと考えられる。さらに、この複合体が持つ *in vitro* における活性のスイッチング現象は、細胞膜へポルフィリン類縁体・ $\beta$ -グルカン複合体が相互作用によって吸着し、ポルフィリン類縁体が膜内へ移行することによって引き起こされていることを明らかにした。

第 3 章では、食品添加物に用いられている汎用的な多糖類を可溶化剤とし、ポルフィリン類縁体を高速振動粉碎法によって水溶化を試みた。また第 2 章と同様に、この複合体が持つ光線力学治療薬としての適用可能性を検討した。

食品添加物用多糖類として六種類を選択し、アミノフェニル基を持つポルフィリン誘導体を高速振動粉碎

法によって水溶化を試みたところ、そのうち四種類の多糖で水溶化が可能であり、多糖間で水溶化能が異なることを明らかにした。この違いを、水溶化メカニズムとして「トレイン-ループ-テール」モデルを適用し、多糖のポルフィリン類縁体表面への吸着によるコロイド分散系として検討した。ポルフィリン類縁体と多糖類のゼータ電位の測定を比較すると、その相互作用の強弱による大まかな水溶化能の予測が可能であることを示したものの、高分子コロイド分散系に特徴的な性質による影響が大きく現れるために、正確な水溶化能の予測までには至らなかった。また、複合体の光線力学活性について検討したところ、第 2 章での結果と同様に、既に上市されている光線力学治療薬よりも優れた活性を持つことを明らかにした。これら多糖複合体の光毒性の違いは、第 2 章におけるゲスト分子による違いほど顕著で無かったことから、ホスト分子による影響は小さいものと考えられる。このように第 2 章の結果を踏まえると、多糖を用いた高速振動粉碎法による水溶化法は、汎用性に優れた機能化法であることを示した。

第 4 章では、凝集誘起発光による蛍光増強を企図し、テトラフェニルエテン誘導体を水溶化することで、細胞イメージング材料としての活用を試みた。また、不斉結晶という性質を利用して、ゲスト分子の性質維持に関する検討を分光学的測定によって行った。

ヒドロキシ基の数が異なるテトラフェニルエテン誘導体を、多糖類として $\lambda$ -カラギーナンとプルランを選択し、第 2 章および第 3 章と同様に高速振動粉碎法によって水溶化が可能であるかを検討したところ、いずれの多糖を用いても水溶化が可能であった。また、この複合体の水溶液は、多糖による複合化によって凝集誘起発光が引き起こされ、非常に強い蛍光を有していた。さらに、*in vitro* での評価においては、ヒドロキシ基を有するテトラフェニルエテン誘導体のみが細胞内へ取り込まれた蛍光像を観測できた。これは、細胞表面に存在する受容体(例えば、フェノールレセプターなど)がゲスト分子の持つフェノール部位を認識し、細胞内へ取り込まれていることを示唆する結果であった。この結果から、この複合体は細胞イメージング材料としての活用が可能であることを示した。さらに、テトラフェニルエテンは不斉結晶と呼ばれる性質を有している。そこで、多糖との複合化後におけるゲスト分子のキラリティを円偏光二色性スペクトルによって測定したところ、複合体は不斉結晶の持つキラリティを維持したまま水溶化していることが明らかになった。このように、結晶が持つ不斉情報を維持したまま水溶化した例はこれまでに無く、本研究が唯一の例である。

第 5 章では、本論文で得られた知見を総括し、今後の展開について考察した。

第 2 章および第 3 章の結果から、適切なホスト分子と組み合わせることによって、高速振動粉碎法を用いれば、これまで水溶化が難しかったゲスト分子に対しても水溶化できる可能性が示唆される。このように、非特異的に種々のゲスト分子の水溶化が可能となる方法は、医薬品開発スピードの向上の観点から興味深く、医薬品開発における難水溶性に起因した早期のドロップアウトを防止することが可能であることを意味する。今後は、ドロップアウトした難水溶性の医薬品リード化合物の製剤化再検討法としての展開を期待できる。

また第 4 章の結果から、医薬品化合物の薬効を保持した状態で水溶化できる可能性を示唆する結果が得られた。医薬品開発においては、結晶多形によって水溶性や薬効の違いが発生することが多いことから、薬効がより優れた結晶多形をそのまま水溶化することによって、より優れた薬剤の開発が可能となるといえる。さらに、結晶学という化学的・物理学的・光学的の性質の研究分野と、超分子化学の分野との融合という新たな分野としての発展が期待される。

以上のように、本論文で得られた知見は、医薬品開発、あるいは工業的材料開発における種々の問題解決法として寄与することができ、結晶学を融合した新たな研究分野の創出により、超分子化学のさらなる発展に貢献することが期待される。