

# 高分子を基盤とした 次世代バイオマテリアルの開発

東京理科大学 先進工学部 マテリアル創成工学科 講師 ないとう みつる  
内藤 瑞

## ■ はじめに：身の回りの高分子

私たちの身の回りをよく見渡してみると、「高分子」からできたものが驚くほど多いことに気が付きます。例えば、衣服に使われているポリエステルやナイロン繊維、飲み物の容器であるペットボトル、スマートフォンやパソコンの筐体、食品を包むフィルム、新幹線や飛行機の窓など、その多くが高分子材料です。これらの素材は、軽くて丈夫、成形性に優れ、さらに安価に大量生産できるという特長をもつことから、現代の社会生活を支える欠かせない存在となっています。

高分子の活躍の場は日常生活にとどまらず、医療の現場などでも大きな役割を果たしています。手術後に時間とともに体中で自然と分解される吸収性縫合糸や、人工血管、カテーテル、眼内レンズなど、生体と触れ合うさまざまな場面でも高分子材料が用いられています。さらに近年では、新型コロナウイルスに対するmRNA ワクチンにも合成高分子が使われるなど、生命現象を分子レベルで制御する最先端の技術にも高分子が活用されています。高分子は、その分子構造を精密に設計することで化学的性質や物理的性質を制御できることから、単なる素材としてだけでなく、社会や生命を支える技術の一部としても不可欠な存在となっています。

しかし一方で、高分子の利用拡大による大量生産・大量消費は新たな課題も生み出しています。その代表が、プラスチックごみによる環境問題です。プラスチックは安価で使い勝手が良い一方で、構造が安定であるために自然界では分解されにくく、自然環境に放出されると長時間残り続けることになります。年間に800万トンにおよぶプラスチックが海洋中へと流出しており、2050年には海洋中のプラスチックごみの総重量は、海洋中の魚の重量を超えるとの試算も出されています。環境中に放出されたプラスチックは、岩などにぶつかることで細かく砕け、「マイクロプラスチック」と呼ばれる直径5mm以下の微細なプラスチック断片へと破碎され、環境中を漂っています。自然環境中に放出されたマイクロプラスチックは、魚や

鳥などの生物に取り込まれ、最終的には生態系全体に影響をおよぼす可能性があることが明らかになってきました。近年では、我々の身体の中にもマイクロプラスチックが蓄積していることが確認されており、健康への影響に対するさらなる調査が必要とされています。このように、高分子は人類社会の発展を大きく支えてきた一方で、近年では環境負荷という新たな問題も生み出しています。それでは、これからの時代に求められる高分子とはどのようなものなのでしょうか。環境問題への対策として、自然界で分解される「生分解性プラスチック」や、石油原料ではなく再生可能な資源からつくられる「バイオマスプラスチック」の研究が進められています。また、リサイクルのしやすい構造をもつ高分子など、環境と共存・調和する新しいタイプの高分子材料の開発が展開されています。このように、持続可能な社会の実現に向けてはプラスチックを使ったその後の廃棄方法までに目を向けた、世界規模での対策が求められています。

## ■ 医療分野で活躍する高分子： 高分子バイオマテリアル

医療分野で活躍する材料は「バイオマテリアル」と呼ばれています。バイオマテリアルとは、生体と直接または間接的に接触しながら使用される材料の総称であり、手術に用いるハサミやメス、血管ステントといった金属材料のものから、人工骨やインプラントなどのセラミック材料、人工呼吸器や注射器、カテーテルなどの高分子材料など多様な材料があり、医療現場を支える極めて重要な存在です。中でも高分子材料は、構造・機能を精密に設計できて多種多様な性質を示すことができます。特に、金属やセラミックスと比べて柔らかいことから生体との親和性の高い材料が多く、バイオマテリアルの発展を牽引しています。

バイオマテリアル研究は、単なる学問的探究にとどまらず、社会課題とも密接に結びついています。現在、我が国はかつてない超高齢社会を迎えており、労働者人口の減少や、介護費や医療費の増大が喫緊の社会課

題となっています。特に、国内の要支援・要介護者数は約 700 万人、年間医療費は 40 兆円を超え、いずれも高齢化の進行に伴って増加の一途を辿っており、国民生活への負担増につながっています。科学技術の革新は、医療機器や治療技術の高機能化や簡便化に直結し、患者や家族の負担を軽減するだけでなく、社会全体の健康維持にも貢献してきています。こうした医療機器の根幹を支えるのが、まさに高分子バイオマテリアルであります。日本発の医療イノベーションの多くが、優れた材料開発によって実現されてきたのはその証しでもあります。基礎研究の積み重ねから生まれた分子設計が、社会実装のプロセスを通じて新しい価値を創出し、臨床現場での次の課題がさらなる材料設計へと襷を繋ぐ、この研究活動の往復運動こそが、バイオマテリアル研究の根幹をなす大きな駆動力となっています。また、生体と直接関わるバイオマテリアルの開発では、生体内で起こる多様な現象を読み解く必要があるため、既存の学問の分野にとらわれない、いわゆる異分野融合や、学際的な分野横断研究が重要になっています。一つのバイオマテリアルの設計・開発を通じて、多様な研究分野に携わることができることが、バイオマテリアル研究の大きな魅力でもあります。近年では、細胞 1 つずつの遺伝子発現解析や高精度イメージングなど、生体応答を可視化する技術の進歩も目覚ましく、関連技術の発展がバイオマテリアル研究の深化をより一層後押ししています。

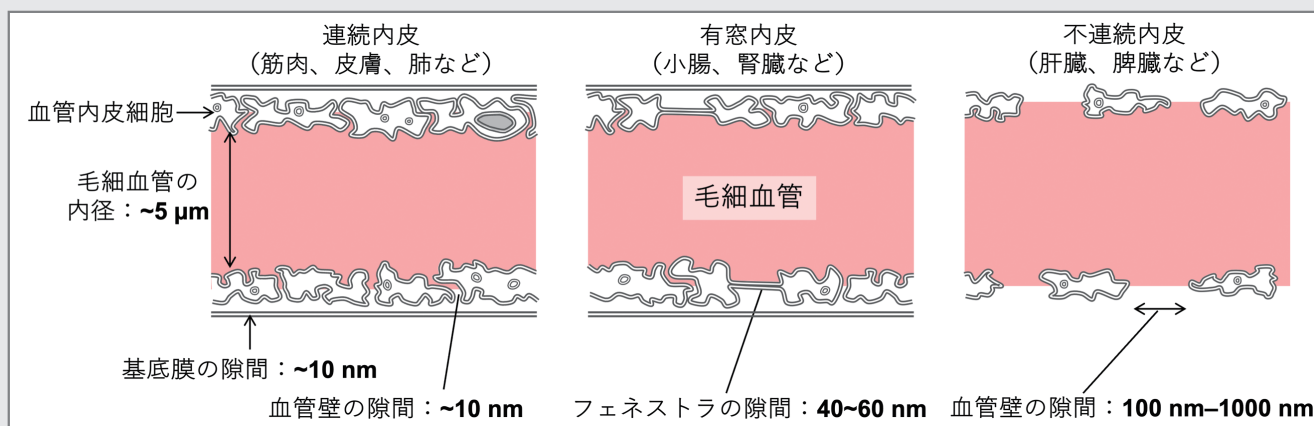
私はこれまで、高分子バイオマテリアルの開発を通じて、未来の医療を支える新たな薬剤設計に取り組んできました。中でも「ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System, DDS)」と呼ばれる技術を中心に研究を行っています。この技術は、薬効成分を、体内の「必要な場所 (患部)」へと、「必要な量」を、「必要なタイミング」で送達することを目指す技術で、100 ナノメートル前後の非常に小さな「ナノ粒子」を使った研究が広く行われています (100 ナノメートルは髪の毛の 1000 分の 1 の大きさ)。この技術をもちいることで、薬がもつ副作用を低減しつつ薬効を増強させることが可能になると期待されています。ドラッグデリバリーシステムの最も身近な例が、新型コロナウイルス感染症に対する「mRNA ワクチン」です。mRNA 自身は体内で非常に分解されやすい物質ですが、この mRNA を脂質や高分子を構成成分とするナノ粒子に封入することで、ワクチン接種後の mRNA の分解を抑制し、標的とする細胞の中へと mRNA を送り届ける機能をもっています。本項では、このよう

な高分子技術を使ったナノ粒子型のドラッグデリバリーシステムについて、少し詳しく紹介していきます。

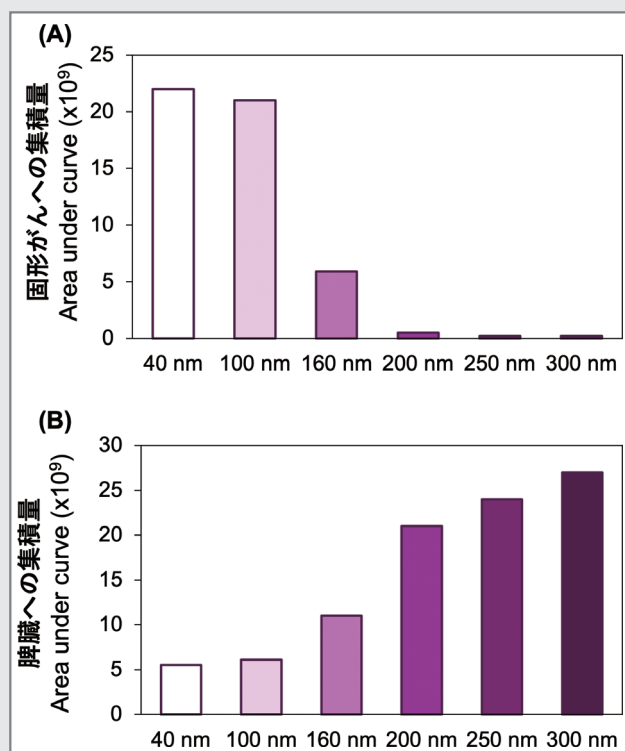
## ■ 高分子を基盤とした薬物送達技術 (Drug Delivery System : DDS)

近年、医薬品の研究開発は大きく進化しており、これまで主流だった解熱鎮痛薬 (アセトアミノフェン) 等に代表される「低分子医薬」に加えて、より大きな分子量をもつ「中分子医薬」や「高分子医薬」と呼ばれるタイプの薬が登場し、多様な疾患に対する治療薬の開発が進められています。一般に、これらの医薬品は、必ずしもその薬が必要とされる部位 (患部・細胞内) に分布してくれるとは限りません。例えば、抗がん剤の多くは体内の特定の組織だけを狙うことが難しく、投与後に全身の正常な細胞にも行き渡ってしまいます。その結果、がん細胞だけでなく、腎臓や肝臓、免疫系などの正常な細胞にも作用してしまいます。このことが、重い副作用を引き起こす要因となっています。このような問題を解決するために、薬を体のどこに、どのように届けるかという観点からドラッグデリバリーシステムが研究されています。これまでに多くの DDS 技術が生まれていますが、なかでも注目されているのがナノバイオ技術を使って医薬品をナノサイズの粒子に内包した、いわゆる「ナノ医薬」です。

それでは、なぜ「ナノ (10 億分の 1 メートル)」というサイズに注目するのか考えてみましょう。その理由のひとつは、体内で薬を患部まで送達する経路である血管のすき間 (血管の壁の間隙) がナノメートルのサイズ領域であることが理由として挙げられます。この間隙は全身の組織・臓器ごとに異なっており、数ナノメートルから数百ナノメートルの範囲の様々な穴が開いていることが重要となっています。血中を循環している薬は、これらの血管に開いているナノメートルオーダーの穴を通過して組織へと移行するため、薬のサイズをナノメートル単位で調整することができれば、体のどの組織に届くかをコントロールできることになります。例えば、低分子医薬 (1 ナノメートル以下) は全身を巡った後に、すぐに腎臓内の血管に空いた間隙をすり抜けて尿として排泄されてしまいます。一方で、その薬をナノ粒子 (10 ナノメートル以上) に包むと、腎臓からは排出されにくくなり、代わりに肝臓や脾臓、炎症を起こしている組織などに集まりやすくなります。このように、薬の大きさをナノサイズレベルで設計することによって、体の中での薬の機能を劇的に変える



【図 1】体内の毛細血管の種類とその構造



【図 2】ナノ粒子の体内分布のサイズ依存性

ことができるのです。このような、ナノ粒子と血管の関係性について、より詳しく紹介します。血管の内側を覆う内皮細胞は、物質が血管から組織へと出入りする通り道の役割を果たしていますが、その形態は「連続内皮」「有窓内皮」「不連続内皮」という三つのタイプに分けられます【図 1】。筋肉や皮膚、肺などに分布する連続内皮では、細胞のつなぎ目が非常に密で、すき間はわずか数ナノメートルしかありません。したがって、大きな分子や粒子が漏れ出すことはほとんどありません。一方で、腎臓や小腸の血管にみられる有窓内皮は、細胞間に「フェネストラ」と呼ばれる直径  $40\sim 60$  ナノメートルの窓のような孔が開いており、直径約  $10$  ナノメートル以下の分子は尿として腎臓から体外に排泄されていきます。そして不連続内皮と呼ばれるタイプの血管は、肝臓や脾臓、骨髄に存在しま

す。ここでは内皮細胞の間に  $100\sim 1000$  ナノメートルの比較的大きな隙間があり、他の臓器では通れないような大きな粒子でも容易に血管外へと漏れ出ることが可能です。上記のような血管構造の違いを踏まえてナノ医薬のサイズを制御することで、その体内分布を制御することが可能となります。

それでは、具体的なナノ医薬の大きさごとに考えてみましょう。まず最初の分岐点となるナノ医薬の大きさは、約  $10$  ナノメートルです。低分子医薬のように  $10$  ナノメートルより小さい分子は、全身に広がった後すぐに腎臓を経て尿中に排泄されますが、 $10$  ナノメートルを超えると腎臓からは排泄されにくくなり、さらに、肝臓や脾臓といった不連続内皮をもつ臓器に集まりやすくなります。実際に、分子量が  $1$  万の親水性高分子のポリエチレングリコールは、速やかに尿中へと排泄されるために血中半減期が  $10$  分程度しかありませんが、分子量が  $10$  万の巨大な分子になると半減期は  $17$  時間とおおよそ  $100$  倍に伸びることが報告されています<sup>1)</sup>。また、固形がんや炎症組織では、がん細胞の異常な増殖やマクロファージなどの免疫細胞が集まっており、血管壁の物質透過性が亢進していることが知られています。実際に、動物を用いた実験において、ナノ粒子はがん組織に効率よく集積することが報告されています。例えば、大腸がんモデルマウスを用いた研究で、ナノ粒子の粒径を  $40, 100, 160, 200, 300$  ナノメートルと変化させて投与したところ、がん組織に最もよく集まったのは  $100$  ナノメートル以下の粒子でした【図 2A】<sup>2)</sup>。しかし、ナノ粒子の大きさが  $160$  ナノメートルになると、がん組織への集積量はおよそ  $4$  分の  $1$  に減り、 $200$  ナノメートルではほとんど蓄積しなくなりました。その一方で、ナノ粒子が大きくなるほど脾臓への集積が増え、 $300$  ナノメートルの粒子では  $40$  ナノメートル粒子の約  $5$  倍もの量が脾臓に集まっています【図 2B】。



このように、ナノ粒子の大きさを制御することで、腎臓からの排泄や、固形がんへの集積、肝臓や脾臓への集積性を制御することが可能になり、標的とする臓器・組織への医薬品の送達量を制御可能となります。

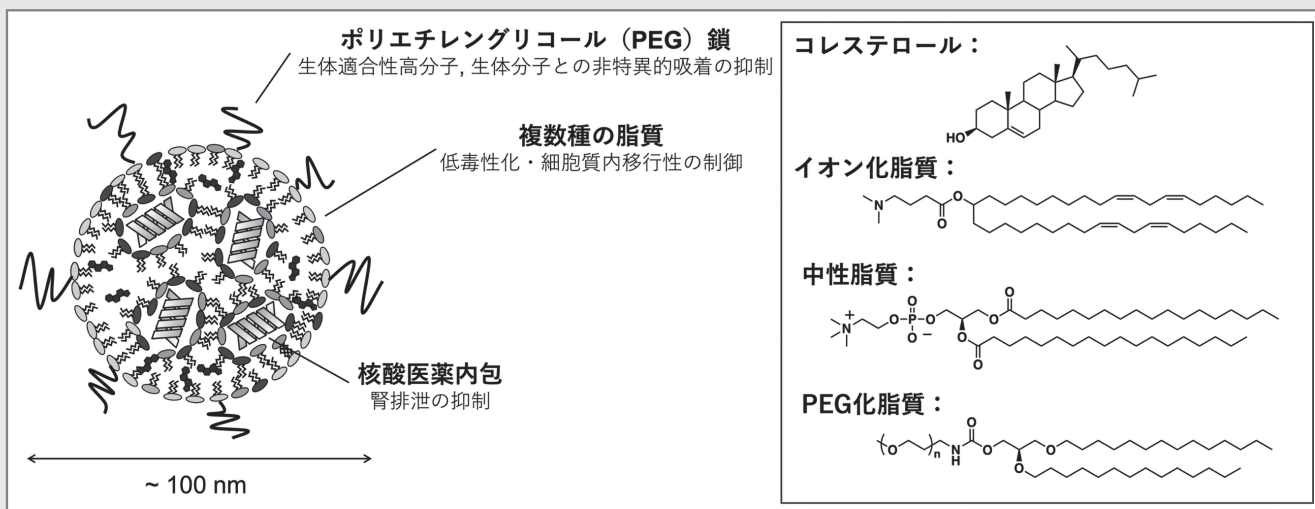
## ■ 核酸を送達するためのナノ医薬

近年、DNA や RNA などの核酸を主成分とする医薬品に注目が集まっています。このような医薬品は、私達の身体を構成するタンパク質を作るための設計図として働く DNA や RNA に直接作用する新しいタイプの医薬品です。これらの医薬品を用いることで、これまでは治療が困難であった難病への新たな治療戦略になりうるとして期待されています。DNA や RNA などは、本来は細胞の中で生命活動を支える基本的な仕組みに関わっていますが、その性質・機能を人工的に設計・応用することで、病気の原因となる遺伝子やタンパク質の働きを直接的に制御することができます。未来の医療技術のように感じますが、この発想は決して新しいものではありません。実際に、1970 年代後半には特定の遺伝子の働きを抑える「アンチセンス核酸」の研究が始まっており、それ以来、核酸分子を医薬品として使う試みは世界各地で続けられています。さらに、2000 年代には、細胞内で特定の RNA を分解して遺伝子発現を抑える RNA 干渉という現象が明らかにされ、この現象を人工的に誘導する「small interfering RNA (siRNA)」(2006 年のノーベル賞) が登場したことで、核酸医薬の研究は一気に加速しました。その後も、細胞内で遺伝子の発現を微調整する「microRNA (miRNA)」(2024 年ノーベル賞) など、核酸の新しい生物学的機能が次々と明らかにされており、それらを標的とする新しいタイプの医薬品である核酸医薬にも注目が集まっています。さらに、プラスミド DNA (pDNA) や mRNA といったタンパク質の設計図自体を細胞に直接送り込むことで、生体の中で新しい治療用タンパク質を合成させることも可能になっています。このように、核酸医薬は遺伝子の発現レベルを自在に操ることで、細胞のふるまいやタンパク質の機能を直接制御できる可能性を秘めているのです。しかし、その一方で、実際に医薬品として承認された例はまだ多くありません。これは、核酸分子を細胞の中に届けることが困難であることが大きな理由となっています。投与した核酸分子の多くは、細胞の外で分解されてしまったり、目的の場所に届く前に排出されてしまうのです。このため、核酸医薬の治療効果を増

大するためには、これまで紹介してきたような DDS 技術によって、標的とする細胞内部まで核酸医薬を効率的に送達することが必要不可欠となっています。

このような DDS 技術として、脂質分子や高分子の自己組織化を利用したナノ粒子が広く研究されています。特に、細胞膜を形成する脂質やその類縁体からなる中空粒子であるリポソームは、調製する条件を制御することで、様々な薬物をリポソームの内水相に内包でき、複数の薬剤が既に上市されています。代表的なリポソーム製剤には、1995 年にアメリカで承認されたドキシル<sup>®</sup> があります。ドキシル<sup>®</sup> は、抗がん剤の一つであるドキソルビシンを内包した直径約 100 ナノメートルのリポソーム製剤であり、日本でも卵巣がんなどへの適応が承認されています。この他にも脂質を用いたナノ医薬としては、正電荷をもつ脂質と、負に帯電した核酸 (DNA や RNA) との間で生じる静電相互作用を駆動力として形成される脂質ナノ粒子の研究も進められています。実際に、世界で初めて承認された siRNA 医薬や、mRNA ワクチン薬もこの脂質ナノ粒子製剤の一種です<sup>3)</sup>。この脂質ナノ粒子の構成分子は、膨大な数の脂質分子のスクリーニングを経て最適化されており、脂質ナノ粒子が細胞の内部に移行した後に、効果的に核酸医薬を細胞内へと放出されるような分子設計が施されています【図 3】。

この他にも、高分子の自己組織化を利用したナノ医薬の検討も行われています。このナノ医薬の特徴は、構成する高分子の化学構造や分子量を精密設計できることにあります。具体的には、生体内の pH 変化や酸化・還元環境の変化に応答するような機能をナノ医薬に付与したり、ナノ医薬の見かけのサイズをコントロールしたりすることが可能となっています。例えば、細胞内へとナノ粒子が侵入する際に通過する「エンドソーム」内部の酸性環境に応答して分子構造が変化する(分解される)化学結合を組み込むことで、細胞外では薬物(核酸医薬)を安定に保持する一方で、細胞内のエンドソーム内選択的に薬物を放出するようなナノ医薬を設計することができます<sup>4)</sup>。同様な設計として、細胞質内の還元環境で切断される「ジスルフィド結合」をナノ医薬内に導入することで、細胞質内選択的に薬物を放出させることも可能になります<sup>5)</sup>。この他にも、「生命のエネルギー通貨」とも呼ばれる「アデノシン三リン酸 (ATP)」の濃度変化によって置き換わる結合を活用した ATP 応答性のナノ医薬や<sup>6)</sup>、細胞内の酵素に応答して切断される結合を活用した酵素応答性のナノ医薬など、多様な応答性をもつナノ医

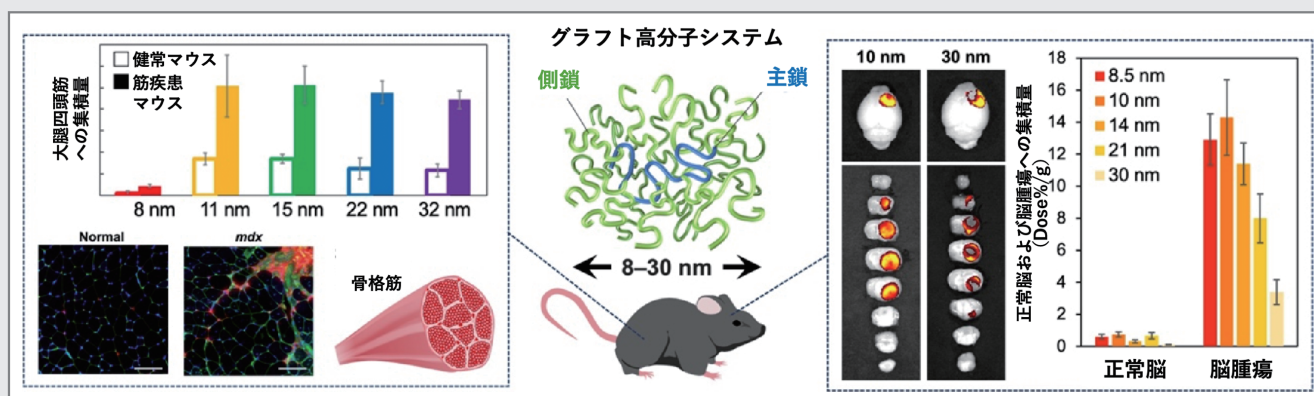


【図3】脂質ナノ粒子の概要と代表的な構成成分

薬が設計されています。筆者らは、機能性高分子を用いたナノ医薬によって、固形がんへと siRNA を送達するために、固形がんの細胞表面と高い親和性をもつ環状ペプチドを搭載した高分子ナノ医薬を開発しました<sup>7)</sup>。この機能性ナノ医薬は、子宮頸がんモデルや肺がんモデル、脳腫瘍モデルに対して、効果的に siRNA を送達可能であり、腫瘍の増殖を抑制可能であることを確認しています。高分子集合体のもう一つの特徴として、脂質を用いたナノ粒子とくらべて、サイズ調整が容易なことが挙げられます。具体例として、高分子の混合比を変えることで、30~100 ナノメートルの間で高分子ナノ粒子のサイズ調整が可能であることが報告されています<sup>8)</sup>。興味深いことに、線維化が進行した膵臓がんなどに対しては、30 ナノメートルの高分子ナノ粒子が、より大きなサイズのナノ粒子と比較して効果的な集積を示すことが明らかにされています。このことから、線維化が進行した疾患治療に対しては、ナノ医薬のサイズの精密調整（小サイズ化）が極めて重要であることが示されています。この知見に基づき、筆者らは世界最小スケールの siRNA 内包高分子ナノ粒子として、1 分子の siRNA と 2 分子の合成高分子から形成される高分子複合体を開発しました<sup>9,10)</sup>。このナノ医薬は、合成高分子の分子量を精密に制御することで、直径約 20 ナノメートルへのサイズ制御を達成することができ、膵臓がんモデルや、炎症性筋疾患モデルなど、100 ナノメートル前後の大きなナノ医薬では到達困難な標的臓器組織へと siRNA を送達可能であることを明らかにしています。

### ■ サイズ制御に基づく次世代型のナノ医薬の設計

これまで紹介してきたように、ナノ医薬の分子サイズを精密に制御・小サイズ化することで、従来は医薬品の送達が困難と考えられていた臓器・組織への医薬品の送達が達成されつつあります。このことから、筆者らは新たなナノ医薬のプラットフォームとして、30 ナノメートル以下の領域で分子の大きさを精密に制御可能な合成高分子システムの開発を進めています【図4】<sup>11,12)</sup>。この高分子システムは、主鎖となる合成高分子（ポリアスパラギン酸）の側鎖に、生体適合性の高い水溶性高分子（ポリエチレングリコール）を結合した「グラフト高分子」と呼ばれるブラシ状の構造をもちます。このナノ粒子は、側鎖のポリエチレングリコールの分子量や本数を制御することで、直径 5~30 ナノメートルの範囲で容易にサイズ制御が可能です。このグラフト高分子システムを、健常なマウスおよび筋疾患モデルマウス（筋ジストロフィーマウス）へと投与し、筋組織への集積性を評価したところ、直径 10 ナノメートル以上の大きさをもつグラフト高分子システムは 1 週間以上にわたって血中に残存していたことから、腎排泄は十分に回避していることがわかりました。さらに、健常なマウスの心筋（心臓）では約 10 ナノメートル、骨格筋では約 15 ナノメートルのグラフト高分子システムがよく集積することが明らかになりました。その一方で、筋組織での炎症が亢進している筋疾患モデルマウスでは、全ての大きさのグラフト高分子システムが、健常なマウスと比べて 2~3 倍高い集積性を示すことが明らかになりました。このように、グラフト高分子を用いた評価をおこなうことで、心臓や骨格筋への移行性・集積性に優れたナノ医



【図 4】 グラフト高分子の概要とサイズ依存的な組織集積量の変化

薬の分子サイズ域が明らかになりつつあります。

続いて、難治性の脳腫瘍モデルに対してもサイズ調節が容易なグラフト高分子システムを用いて、最適な DDS の分子サイズを探索しました<sup>12)</sup>。脳腫瘍は「血液 - 脳腫瘍関門」と呼ばれる血管構造によって守られているため、投薬治療による治療効果が低い難治がんの代表の一つです。つまり、脳腫瘍を取り囲む血液 - 脳腫瘍関門を通過可能な分子の大きさを明らかにすることができれば、脳腫瘍へと効率的な薬物送達が可能でな高分子 DDS の設計へとつながると期待されます。実際に、脳腫瘍を移植したモデルマウスへと様々なサイズのグラフト高分子システムを投与したところ、30 ナノメートルのグラフト高分子システムと比較して、10 ナノメートルのグラフト高分子システムでは、集積量が約 4 倍増加することが明らかになり、血液 - 脳腫瘍関門突破に向けた小サイズ化設計の有効性が示されています。

以上のように、グラフト高分子を用いた DDS システムは、分子サイズの小さく化と血中での高い安定性・滞留性を両立したことにより、様々な血管壁の隙間を通過可能な分子サイズを評価可能な新たな DDS のプラットフォームとして有用であることが示されています。近年はさらに、血管の隙間を計測するプラットフォームとしてだけでなく、核酸医薬や抗がん剤などの医薬品を搭載した新たなナノ医薬としての研究展開を進めています。

## ■ おわりに

このように、高分子は単なる「安くて便利な素材」だけではなく社会・環境・医療など、日用品から先端医療などのあらゆる分野に関わる幅広い領域で活躍する社会の基盤材料の一つとなっています。高分子の構造・性質・機能を深く理解し、より持続可能で人や地

球にやさしい材料を設計するための研究が日々進められています。実際に、筆者の研究室でも、生体内で安全なドラッグデリバリーシステム (DDS) 開発で培った高分子設計技術を応用して、自然環境でも安全に使用可能な循環型プラスチックの開発など、次世代の材料創出へと挑戦の場を広げています。高分子科学は人類の未来を支える重要な科学技術であり、社会の課題解決を見据え、求められる機能を備えた材料を設計していくことが、より豊かで持続可能な社会の実現につながっていくものと期待しています。

## 参考文献

- 1) バイオマテリアルサイエンス ―基礎から臨床まで― 第 2 版, 山岡哲二ほか著: 東京化学同人 (2018).
- 2) Y. Anraku et al., *Chem. Commun.*, **47**, 6054 (2011).
- 3) R. L. Ball et al., *Nano Letters*, **18** (6) 3814–3822 (2018).
- 4) H. Cabral et al., *Chem. Rev.*, **118**, 6844 (2018).
- 5) Y. Oe et al., *Biomaterials*, **35** (27) 7887–7895 (2014).
- 6) M. Naito et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 10751 (2012).
- 7) R. J. Christie et al., *ACS Nano*, **6** (6) 5174–5189 (2012).
- 8) H. Cabral et al., *Nat. Nanotechnol.*, **6**, 815 (2011).
- 9) S. Watanabe et al., *Nat. Commun.*, **10**, 1894 (2019).
- 10) H. Chaya et al., *ACS Omega*, **10** (31) 34363–34371 (2025).
- 11) M. Naito et al., *J. Control. Release*, **347**, 607–614 (2022).
- 12) Y. Ishibashi et al., *Bioconjug. Chem.*, **35** (8) 1154–1159 (2024).