

2-6 新規機能性医薬の開発を指向した生理活性ステロイド・ホモポリマーの創製と評価

- 代表者 飯田 隆 (化学 教授)
- 分担者 若槻康雄 (化学 教授)
- 為我井秀行 (化学 准教授)
- 小川祥二郎 (化学 助手A)

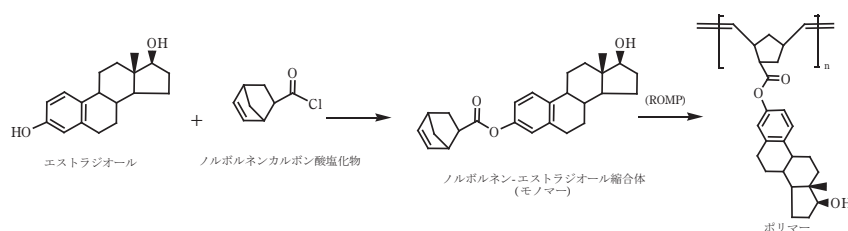
【研究目的および研究概要】

徐放性の発現を目的として薬理効果のある有機分子とポリマーを組み合わせたハイブリッド化合物は特許を中心に多くの例があるが、いずれもポリマーへの物理的・化学的な吸着を意図して両者を混練したものである。一方、ノルボルネン (NB) に代表される歪みの強い環状オレフィンに重合反応性に富むため、比較的高い有機化合物を結合させても重合反応が進行するものと考えられた。そこで申請者はNB誘導体とステロイド等の薬理活性物質とを化学結合させたオレフィンモノマーを合成し、さらに錯体触媒を用いて精密重合を企てた。予備実験において、申請者はすでに高いステロイド化合物 (エストラジオール) を化学結合させた新規ポリマーの合成、さらにはフィルム化に成功している。本計画ではこの予備的結果を基に以下の3つを目的として設定した。1) 種々の置換基や機能を持つステロイド類への適応範囲の確認と最適重合条件、触媒の詳細な検討を試みる。2) 徐放性医薬への応用として、生体に近い条件での生理活性物質の放出のコントロールを検討し、得られた生理活性化合物-ノルボルネン誘導体重合体を様々な活性試験に付し、その生理活性を明らかにする。さらに、3) タンパク質などを化学結合させたモノマーから、生体適合作用のある機能性ポリマーを分子設計・創製する。

本計画で得られる新規重合体は、生理活性物質とノルボルネン誘導体が1:1で化学結合をしているために、重合体中の生理活性物質が超高密度でかつ均質に保持されており、これは従来型の混合による方法や、ビニル付加共重合ではとうてい到達し得ない。さらに本重合体は予備的検討において、弱酸性条件下で生理活性物質の放出性が定性的に認められたことから、さらに生理活性物質の放出について詳細な研究がなされれば、徐放性製剤として湿布薬、あるいは経口薬や体内埋め込み型医薬としての利用のみならず、将来的には高効率な抗菌性作用や抗酸化性を持たせたフィルムの合成をも可能となり、多様な用途を備えた新規機能性ポリマーの創製へと繋がるものと期待される。

【研究の結果】

申請者は本研究課題を解決するべく鋭意研究し、抗炎症作用を有する副腎皮質ホルモンや胆石溶解作用を有する胆汁酸、女性ホルモンであるエストラジオール等の種々の生理活性ステロイドを対象に、それらをNB誘導体に対して1:1で化学結合させたモノマーの作成を下記Schemeに従って行った。さらに、得られたエステルモノマーをルテニウムビニリデン触媒存在下にて開環メタセシス重合 (ROMP) に付した結果、重合度100~300程度の重合体を得られた。また、本ポリマーは有機溶媒に易溶で、キャスト法により折り曲げに強い良好なフィルムを与えた。



Scheme ステロイド-NBポリマーの合成経路



ポリマーフィルム

さらに、得られた生理活性物質結合ポリマーの有効利用の一環として、ポリマーに結合している生理活性物質を加水分解させることで放出させ、徐放性医薬として活用することを目的とし、条件検討を行なった。

塩酸による加水分解について検討したところ、時間と共に放出量が増加していく傾向が観測され、フレーク状のポリマーからは10%程度、フィルム状ポリマーからは2%程度生理活性物質の放出が認められた。

【研究の考察・反省】

本年度の研究計画に示した通り、従来その合成が成されていなかった超高密度に生理活性物質が化学結合した新規バイオポリマーの作成を達する事が出来た。得られたフィルム状ポリマーを用いて加水分解による徐放性試験を試みたところ、130時間程度で2%程度の生理活性物質の放出が認められた (Fig. 1)。さらに比較のために表面積の大きいフレーク状のポリマーによる加水分解も検討したところ、約10%の放出することが明らかとなった (Fig. 1)。そこで、ポリマーの短時間での加水分解例の報告があるマイクロウェーブ照射下による加水分解を試みたところ、80分で2%の放出を可能とした (Fig. 2)。しかしながら、未だ自在な放出量のコントロールには至っていない。今後の課題として、時間や放出量を自在に調節可能なポリマーの作成や徐放の方法の検討を行なっていく予定である。また、生理活性物質結合ポリマーは、一度有効成分が放出されると使用出来なくなるという課題も残されている。そこで、徐放後の脱離孔に再度同一の生理活性物質を埋め込み、繰り返しポリマーの使用が出来るかというポリマーの再利用性についても検討していく予定である。本法が確立されれば多様な用途が可能となるために、新規機能性ポリマーとして直ちに有効利用できるもの期待される。

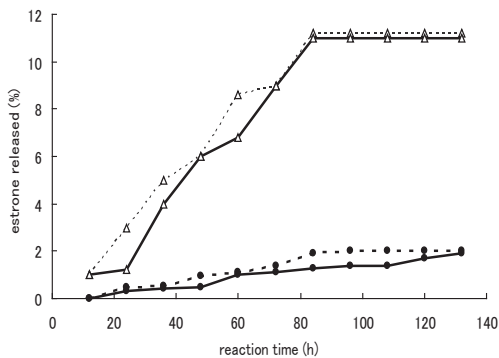


Fig. 1 塩酸の加水分解を利用したエストロンの徐放

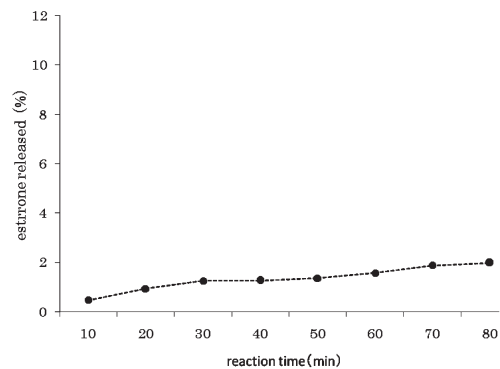


Fig. 2 マイクロウェーブを用いたエストロン徐放

【研究成果物・研究発表】

研究成果物

“Oxyfunctionalization of Unactivated C-H Bonds in Triterpenoids with tert-Butylhydroperoxide Catalyzed by meso-5, 10, 15, 20-Tetramesitylporphyrinate Osmium (II) Carbonyl Complex”

Chemistry and Physics of Lipids 誌

163 巻・2 号・165-171 ページ

2010 年 2 月

Elsevier 社

研究発表

第90回日本化学会春季年会

『ピリジン-銀錯体を結合したROMPポリマーの合成と抗菌フィルムへの応用』

2010年3月30日 近畿大学本部キャンパス

第89回日本化学会春季年会

『抗菌フィルムをめざした機能性モノマーのROM重合』

2009年3月29日 日本大学船橋キャンパス