「医用高分子材料の最近の動向」特集

生体分解性医用高分子

嘉 悦 勲

1. はじめに

医用高分子材料の研究が、抗血栓性材料を中心に、材料の生体親和性の研究を主流にして進められていた頃、生体分解性ポリマーへの関心は、まだ一般に薄かった。しかし、その後数年前から、医用高分子材料の中で、生体親和性ばかりではなく、より広い生体機能性あるいは医用機能性をもった材料が求められ始め、応用対象としても、Drug delivery System (DDS, 薬物送達システム)の研究が、人工臓器の研究開発に伍して、あるいはそれとオーバーラップしながら活発化するに及んで、生体分解性高分子への関心は近年とみに高まってきた。DDS は、生体内に一定期間滞留させて利用する点で人工臓器と共通点をもっているが、薬物の徐放を目的とするものなので、薬物放出終了後、DDS の除去または更新を簡単に行い難い部位(内臓や血管など)への投与は、生体分解性高分子を薬物担体とする DDS の利用が望ましいという考えは当然生れてくる。特に薬学研究者には、DDS に薬物と同じ概念を当てはめ、担体高分子もまた薬物同様に代謝・排泄されて、速やかに生体外に除去されるべきものと考える人が多い。このように、生体分解性高分子への期待と要求は高まっているが、この領域への本格的体系的な研究のアプローチはまだ少なく、我々は生体分解性高分子の分子設計と in vivo での挙動、特性との関係について、まだ十分な知識をもっていない。生体分解性ポリマー一般については、筏¹⁾の解説もあるので、ここでは、筆者らの最近の研究で得られた知見を中心に、生体分解性高分子の研究の現状について紹介してみたい。

2. 生体分解性高分子の合成と成形

表1は、現在までに研究されている生体分解性高分子の素材をまとめたものである。最もよく研究されているのは、多糖類・蛋白質などの天然高分子、ポリペプチド(ポリアミノ酸)、ポリヒドロキシ酸などである。これに次いで、最近ポリエステル、ポリウレタン、ポリデブシペプチドなど、分子鎖のくり返し単位の化学構造を幅広く変えられる合成高分子の研究が進んでいる。これらの高分子は、生体内で、酸・アルカリ・酵素などの存在下で加水分解をうけて分解する。その分解性は、後述するように、ポリマーの化学構造によって千差万別である。特に合成高分子の場合は、分子設計による分解性制御の自由度が大きいことが、多くの in vivo 実験によって示されている。一般にアルキル鎖は生体分解されないで、ビニル重合によって得られるビニルポリマーは、非生体分解性である。これに対して、上記の生体分解性合成高分子は、重縮合・重付加・開環重合などによって作られる。表2は、代表的な生体分解性合成高分子であるポリペプチド・ポリヒドロキシ酸・ポリデブシペプチド・ポリラクトンなどの合成法を示したものである。ポリペプチドの合成法には、NCA法・Merrifield法(固相法)などがあるが、NCA法がランダムなアミノ酸配列のポリマーを与えるのに対し、Merrifield法やKatakai法(Nps-NCA法)では一定のアミノ酸配列より成る sequential なくり返し単位をもったポリペプチドを合成することができる。筆者らはKatakai法²⁾をアミノ酸とヒドロキシ酸の共重合体であるポリデブシペプチドの合成に応用して、sequential なアミノ酸-ヒドロキシ酸配列のくり返しをもったポリデブシペプチドを得ている。このポリマーは、生体分解性においても表面からなめらかに分解されるという長所をもつが、分子設計によって化学構造と生体分解性の関係をしらべる材料としても好適

Biodegradable Polymers for Medical Use

筆者紹介 ISAO KAETSU, Takasaki Radiation Chemistry Research Establishment, Japan Atomic Energy Research Institute, 日本原子力研究所高崎研究所 第3開発室長, 工学博士

筆者は高分子化学, 放射線化学とその生物工学・医用工学への応用に関して研究を進め, 高分子学会賞を受賞されている。本稿では生体分解性高分子の特質, 医用材料との関係, 最近の研究動向などを紹介していただいた。

表1 生体分解性高分子の素材

天然高分子 又は 修飾天然高分子	タンパク質	ゼラチン	
		コラーゲン … アテロコラーゲン, 修飾コラーゲン	
		アルブミン	
		フィブリノーゲン など	
	多糖類	デキストラン	
		シクロデキストリン	
		キチン など	
	組織体	腸管	
		尿管 など	
合成高分子	ポリアミノ酸(ポリペプチド)		$\left[\text{NH}-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{CO} \right]_n$
	ポリヒドロキシ酸	ポリ乳酸	$\text{H}-\underset{\text{R}}{\text{O}}-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{CO} \right]_n$
		ポリグリコール酸	
		ポリロイシン酸 など	
	ポリデブシペプチド		$\left[\text{NHCHCO}-\underset{\text{R}_1}{\text{NHCHCO}}-\underset{\text{R}_2}{\text{NHCHCO}}-\underset{\text{R}_3}{\text{NHCHCO}}-\underset{\text{R}_4}{\text{OCO}} \right]_n$
	ポリエステル	ポリラクトン	$\left[\text{CH}-\underset{\text{R}}{\text{O}}-\text{CO} \right]_n$
		ポリラクチド, ポリグリコリド	
		ポリアジペート など	
	ポリウレタン, ポリウレア		$\left[\text{CH}-\underset{\text{R}}{\text{NH}}-\text{CO}-\underset{\text{R}}{\text{O}} \right]_n$
	ポリアセタール, ポリエーテル, ポリオルソエステル		$\left[\text{CH}-\underset{\text{R}_1}{\text{O}}-\underset{\text{R}_2}{\text{CH}} \right]_n$

である。ポリヒドロキシ酸は熱重合法で、ポリラクトンは開環重合法で、それぞれ比較的簡単に得られる。表3は、種々の生体分解性高分子の融点(ガラス転移点)・成形性・親水性(含水率)などを示したものである。また図1は、これらの生体分解性高分子と薬物を混合して、DDSに成形する方法を図示したものである。薬物とポリマーを均一に相互分散させた均一複合体、薬物層をポリマー層でサンドイッチ状にはさんだ多層複合体、さらに薬物を包含した微粒子状 DDS などに大別される。均一複合体は、薬物とポリマーの混合物を加圧下に加熱する圧融着法で、多層複合体は、図のように薬物層を囲んでポリマー層を圧融着して固める方法で、また微粒子複合体は、ポリマーと薬物の溶液を適当な分散媒中に懸濁分散させることによって、それぞれ調製することができる。

3. 生体分解性高分子の構造と生体分解性

図2は、ポリ-D, L-アラニンとポリ-D, L-乳酸の場合について、分子量または重合度とウイスターラットへの埋入留置試験における分解性との関係を示したものである⁹⁾。比較的低分子量のポリマーでは、生体分解性は分子量の減少とともに顕著に増大する。低分子量ほど、成形加工性も良いので、生体分解性ポリマーの利用では、必ずしも分子量の大きいポリマーを合成する必要はない。図3は、ポリマーの T_g (ガラス転移点)と動物実験にお

ける生体分解性との関係を示したものである。分解性は、 T_g の低下とともに増大する。生体分解性に対する分子量や T_g の影響は、ポリマーの分子運動性と関連づけて説明することができると考えられる。図4は、ポリアラニンやポリ乳酸の立体異性と生体分解性の関係を示したものである。いずれのポリマーにおいても、生体分解性は、D-ポリマー、L-ポリマー、D, L-ポリマーの順で増大する。D-ポリマー、L-ポリマーはともに結晶性で、L-ポリマーの結晶化度はD-ポリマーのそれより小さく、また、D, L-ポリマーは非晶性であることが知られているので、立体異性の影響はこれらのポリマーの結晶性の差異と関連づけて考察することができる。黒柳、妹尾ら⁴⁾は、 α -ヘリックス構造をとるロイシンを含んだリジン-ロイシン共重合体の生体分解性よりも、中性領域でランダム構造をとるリジン-グルタミン酸共重合体の生体分解性が大きいことを認めている。図5は、ポリ(β -プロピオラクトン)の生体分解性とポリマーの結晶化度の関係をしらべたものである⁵⁾。この重合体は、 β -プロピオラクトンのガンマ線固相重合によって得られるが、モノマーの結晶に種々の非重合性の有機化合物を添加して固相重合を行うと、結晶化度の異なるポリ(β -プロピオラクトン)を得ることができる。図5の結果によれば、明らかに生体分解性は、結晶化度の減少とともに直線的に増大している。これらの結果も、生体分解性がポリマーの分子運動性に支配され、非晶性の領域

表2 生体分解性合成高分子の合成法

(a) ポリペプチド(アラニン-エチルアスパラレート共重合体)の合成, NCA法

(b) ポリデプシペプチドの合成, NCA-Nps 法

表3 生体分解性合成高分子の性質

(a) ポリアミノ酸

No.	ポリアミノ酸		200 kg/cm ² の圧力下で加熱した時のポリアミノ酸の溶解性			親水性および生体分解挙動の特徴
	種	類	[η] (dl/g)	溶解性	溶解温度(℃)	外 観
1	Gly		0.26	無		
2	(L) Val		0.18	無		
3	(L) Leu		1.13	有	125-150	高密度・高剛性
4	(L) Ala		0.65	有	75-100	高密度・高剛性
5	(D) Ala		0.54	有	75-100	高密度・高剛性
6	(DL) Ala		0.38	有	75-100	高密度・高剛性
7	Glu(OBzl)		0.54	有	25-50	高密度・高剛性
8	Asp(OEt)		0.47	有	25-50	高密度・高剛性
9	Asp(OBzl)		0.20	有	50-75	高密度・高剛性
10	(DL) Ala/Glu(OEt), 75/25		0.68		125-150	
11	(DL) Ala/Glu(OEt), 50/50		0.66		50-75	
12	(DL) Ala/Glu(OEt), 25/75		0.71		50-75	
13	(DL) Ala/Asp(OEt), 50/50		0.51	有	75-100	高密度・高剛性
14	(DL) Ala/Asp(OBzl), 50/50		0.41		50-75	
15	(DL) Ala/Glu(OBzl), 50/50		0.38		50-75	
16	(DL) Ala/(L) Val, 50/50		0.17		125-150	
17	(DL) Ala/(L) Leu, 50/50		2.00		125-150	
18	Asp(OBzl)/Asp(OH)/(L) Leu, 27/23/50		0.40		50-75	
19	Asp(OBzl)/Asp(OH)/(L) Leu, 25/50/25		0.37	有	50-75	高密度・高剛性
20	Glu(OBzl)/Glu(OH)/(L) Leu, 25/25/50		0.55		75-100	

(L) Ala : L-alanine, (D) Ala : D-alanine, (DL) Ala : DL-alanine, Gly : glycine, (L) Leu : L-leucine, (L) Val : L-valine, Glu(OBzl) : γ -benzyl-L-glutamate, Glu(OEt) : γ -ethyl-L-glutamate, Asp(OEt) : γ -ethyl-L-aspartate, Asp(OBzl) : β -benzyl-L-aspartate, Asp(OH) : aspartic acid, Glu(OH) : glutamic acid

(b) ポリヒドロキシ酸

No.	ポリヒドロキシ酸		150 kg/cm ² の圧力下で加熱した時のポリヒドロキシ酸の溶解性			親水性および生体分解挙動の特徴
	種 類	分子 量	溶 融 性	溶解温度(℃)	外 観	
1	(DL) Lac	1,850	有	25-50	弾 力 性	
2		2,200		25-50		
3	(L) Lac	1,810	有	25-50	弾 力 性	
4		2,800		25-50		
5	Hea	2,600		100-125	砕けやすい	
6	(L) Hmp	1,800	有	25-50	弾 力 性	
7	(DL) Hba	2,000		25-50	弾 力 性	

(DL) Lac : DL-lactic acid, (L) Lac : L-lactic acid, Hea : glycolic acid, (L) Hmp : L-leucic acid, (DL) Hba : DL-hydroxy butyric acid

(c) ポリデプシペプチド

No.	ポリデプシペプチド		200 kg/cm ² の圧力下で加熱した時のポリデプシペプチドの溶解性			親水性および生体分解挙動の特徴
	種 類	[η] (dl/g)	溶解性	溶解温度(℃)	外 観	
1	Leu-Ala-Lac	0.14	無			
2	Lys(Z)-Glu(OEt)-Lac	0.21	有	25-50	砕けやすい	
3	Phe-Glu(OBzl)-Lac	0.21	有	25-50	砕けやすい	
4	Leu-Glu(OMe)-Lac	0.43	有	125-150	高密度・高剛性	
5	Ala-Leu-Glu(OEt)-Lac	0.12	有	50-75	高密度・高剛性	
6	Ala-Ala-Glu(OEt)-Lac	0.36	有	75-100	高密度・高剛性	
7	Ala-Gly-Glu(OEt)-Lac	0.42	有	50-75	高密度・高剛性	
8	Ala-Ala-Glu(OEt)-Hea	0.35	有	50-75	高密度・高剛性	
9	Ala-Ala-Glu(OEt)-Hmp	0.45	有	75-100	高密度・高剛性	

Lys(Z) : ϵ -carbobenzoxy-L-lysine, Glu(OEt) : γ -ethyl-L-glutamate, Phe : L-phenylalanine, Leu : L-leucine, Ala : L-alanine, Lac : L-lactic acid, Glu(OMe) : γ -methyl-L-glutamate, Glu(OBzl) : γ -benzyl-L-glutamate, Gly : glycine, Hea : glycolic acid, Hmp : L-leucic acid

図1 生体分解性高分子を用いた DDS の製法

図2 生体分解性合成高分子(ポリ-D, L-アラニン, ポリ-D, L-乳酸)の分子量・重合度と生体分解性の関係

図3 生体分解性合成高分子(ポリ乳酸, 乳酸-バロラクトン共重合体)のガラス転移点(T_g)と生体分解性の関係

○ 乳酸-バロラクトン共重合体, 10週ラット留置
 ● 乳酸-バロラクトン共重合体, 7週ラット留置
 □ ポリ-D, L-乳酸, 3週ラット留置

図4 生体分解性合成高分子(ポリアラニン, ポリ乳酸)の光学異性と生体分解性の関係

図5 生体分解性合成高分子(ポリ- β -プロピオラクトン)の結晶化度と生体分解性の関係

重合時の添加溶媒: ● non, ① 1, 2ジブロモエタン, ② クロロベンゼン, ③ ブロモベンゼン, ④ o-ジクロロベンゼン, ⑤ ベンゼン, ⑥ シクロヘキサノール, ⑦ ベンジルアルコール, ⑧ 安息香酸メチル, ⑨ 1, 5-ペンタンジオール, ⑩ t-ブチルアルコール, ⑪ エチレングリコール, ⑫ クロロフォルム

において優勢に起ることを示している。生体分解反応が主として加水分解反応であり, また, 膨潤状態ほど T_g も低下し, ポリマー鎖の分子運動性も増大することを考えると, ポリマーの親水性も生体分解性に大きな影響を与えることが推察される。ポリマーの親水性は, その化学構造・分子量・結晶性などに支配され, また親水性成分と疎水性成分の共重合によって幅広く変化させることのできる要因である。図6は, 種々のポリペプチドの場合について, 親水性の尺度としてのポリマーの含水率と動物実験における生体分解性の関係をプロットしたものである⁶⁾。親水性の増加とともに, 生体分解性が顕著に増大する傾向が認められる。同様の傾向は, ポリヒドロキシ酸とその共重合体やポリデブシペプチドについても認められている。ポリマーの主鎖・側鎖などの化学構造すなわち一次構造も, 生体分解性に影響する大きな要因の一つである。katakai法で合成したモノマーユニット

図6 生体分解性合成高分子(ポリペプチド, ポリデブシペプチド)の親水性と生体分解性の関係

○ ポリペプチド, ● ポリデブシペプチド

図7 生体分解性合成高分子(ポリデブシペプチド)の主鎖の化学構造と生体分解性の関係

の種類や配列の異なる sequential なポリペプチドやポリデブシペプチドを用いて, 筆者らはこの問題についてできるだけ系統的な知見を得ようと試みている。図7は, $[\text{アラニン-アラニン-エチルグルタマート-X}]_n$ の構造をもったポリマーの主鎖のX単位を種々に変えた場合の生体分解性である⁷⁾。Xがヒドロキシ酸である場合(エステル結合), アミノ酸である場合(ペプチド結合)よりも分解性は大きい。一方, 図8は, $[\text{アラニン-アラニン-エチルグルタマート-ヒドロキシ酸}]_n$ ポリマーのヒドロキシ酸の種類を変えて側鎖の長さを変化させた場合の生体分解性への影響をしらべたもので, ヒドロキシ酸

(a) [アラニン-アラニン-エチルグルタメート-Y]_n の場合
(b) [アラニン-X-エチルグルタメート-乳酸]_n の場合

図8 生体分解性合成高分子(ポリデブシペプチド)の側鎖の長さ
と生体分解性の関係

単位の側鎖の長さが長くなるほど、分解性は低下する。ポリペプチドの共重合体でも、同様にモノマー単位の側鎖の長さが増加するほど、分解がおそいことが認められている。これらの化学構造の影響は、酵素分解における酵素のポリマー分子への近づきやすさ (accessibility) や反応性 (reactivity) の違いに起因するところが大いといと推察される。ポリデブシペプチドに種々の酵素を *in vitro* で作用させ、酵素の種類とポリマーの化学構造の違いによる分解性の差をしらべた結果が、図9である⁸⁾。エステラーゼ酵素(リパーゼ)とプロテアーゼ酵素(トリプシン、カルボキシペプチダーゼ)を比較すると、明ら

かにエステラーゼの分解作用の方がプロテアーゼのそれよりも大きい。アミノ末端およびカルボキシル末端のアミノ酸残基を1つずつ解離するエキソ型ペプチダーゼ(カルボキシペプチダーゼ)とペプチド鎖中のアミド結合を切断するエンド型ペプチダーゼ(トリプシン)では、後者の方が分解作用が大きく、切断は末端アミノ酸残基よりも、主鎖のアミド結合に対して優先的に起ると推定される。しかし、いずれの酵素の場合にも、側鎖の長いロイシン酸単位を含んだポリマーの場合は、分解が著しく抑制される。このような酵素の違いによる分解性の差は、*in vivo* における生体分解性が投与部位の生体環境によって異なるであろうことを示唆している。水溶性ポリアミノ酸の *in vitro* での酵素分解性については、林、中島らによる研究が行われた。L-グルタミン酸に、L-アラニン、L-ロイシン、L-バリンのような疎水性アミノ酸を共重合させることにより、パバインによる分解性は著しく増大した。ヒドロキシルアルキル基のような非電解質側鎖を導入した場合にも、分解性は増大した。Millerは⁹⁾、酵素分解は、ランダムコイル領域で隣接する側鎖が電荷をもたないペプチド結合のところで行われると考えたが、上記の結果は、これを支持している。

(A) [アラニン-X-エチルグルタメート-乳酸]_n
(○ X=グリシン, □ X=アラニン, △ X=ロイシン)

(B) [アラニン-アラニン-エチルグルタメート-Y]_n
(● Y=グリコール酸, ■ Y=乳酸, ▲ Y=ロイシン酸)

図9 生体分解性高分子(ポリデブシペプチド)
の酵素による分解性

4. 生体分解性高分子の医療分野への利用

生体分解性高分子は、比較的短期間生体内に留置したり、生体に接触させて用いる用途に利用されている。縫合糸・歯や骨の接合材料・人工皮膚・癒着防止材などへの利用は、よく知られている。縫合糸への利用は1960年代から研究され、ポリグリコール酸(Dexon[®])やL-乳酸-グリコール酸共重合体(Vicryl[®])を用いた製品が市販されている¹⁰⁾。生体分解性縫合糸に要求される性質として、必要な期間強度を維持し、その後は速やかに分

解されてゆくことが求められるので、共重合や延伸技術の開発による改良が行われた。最近、キチンを用いた縫合糸が開発され、Dexon糸より強度的にすぐれていることが報告されている¹²⁾。整形外科や口腔外科で骨折部の接合に用いられる材料では、金属やセラミックの代りに、加工性がすぐれ、接合後生体分解をうける高分子材料が研究されているが¹³⁾、ここでも機械的強度と生体分解性のバランスが重要であり、乳酸やグリコール酸の共重合による改良が行われている。近年活発に研究が行われ始めたのは、癒着防止材・創傷保護材など広い意味での人工皮膚材料への応用である。ポリ- γ -ベンジルグルタマートやその修飾ポリマーフィルムの癒着防止性¹⁵⁾、キチン製不織布の創傷保護効果¹⁴⁾などが検討されている。さらに、抗菌剤を含有し徐放するポリ-L-ロイシン膜のような薬物放出型創傷保護膜¹⁵⁾、ヒト由来繊維芽細胞を付着、増殖させる細胞増殖型人工皮膚¹⁶⁾などの研究も行われている。一方、生体分解性高分子を DDS に利用し、薬物放出後速やかに分解消失する DDS を開発しようという研究は、天然高分子では早くから試みられていたが、合成高分子についても 1980 年代になって活発に行われるようになった。制癌薬を複合した DDS による局所化学療法¹⁷⁾、ホルモンを複合した DDS によるホルモン療法¹⁸⁾、インターロイキン 2・インターフェロンなどの免疫賦活物質を複合した DDS による免疫療法¹⁹⁾、薬物をモノクローナル抗体などのミサイル物質とともに微粒子状 DDS に複合し、血中に投与して標的部位に送って作用させるミサイル療法²⁰⁾など、DDS を用いた各種の治療法に生体分解性高分子の利用が研究されている。

臨床試験では、ポリ-L- または D, L-乳酸や乳酸-グリコール酸共重合体が安全性の面で無難であるため、好んで用いられている。筆者らは、群大(医)と協力して LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Factor Hormone, 黄体形成ホルモン放出調節ホルモン) 類縁体を針状(0.8~1.0 mm 径, 5~10 mm 長)のポリ乳酸製 DDS に複合し、前立腺癌患者の腹部の皮下に埋入留置

して治療するホルモン療法への適用を進めている²¹⁾。図 10 は、この DDS を使用した臨床試験の結果である。血液中の LH, FSH, テストステロンなどのホルモン濃度はほぼ一定の低レベル(去勢レベル以下)に保たれ、十分な薬理効果を示している。図 11 は、ポリ-D, L-乳酸製 DDS 針からの LHRH 類縁体の in vivo 放出速度、LHRH 類縁体の血中レベル、担体ポリマーの in vivo 分解性、薬理効果としての前立腺の萎縮、などの相互関係(動物実験)を示したものである。図 11 から、in vivo での薬物放出、血中濃度、薬理効果の間に明瞭な対応関係があり、薬物放出および薬理効果が終りに近づいた時点で新しい DDS 針を投与すればよいことが分る。この時、担体は約 90% 程度まで分解されている。放出と薬効の持続期間は、既に述べたようにポリマーの分子量や共重合組成により幅広く変えることができる。図 10 では、約 4 週毎に更新を行って、長期間の治療効果を保持して

図 10 ポリ-D, L-乳酸-LHRH類縁体DDSを用いた臨床試験の結果

(a) 分子量 1850 のポリ乳酸の場合

(b) 分子量 2200 のポリ乳酸の場合

図 11 ポリ-D, L-乳酸-LHRH類縁体DDSを用いた動物実験における諸性能の対応関係

いる。この方法は、投与・更新が簡便かつ安全であり、長期間にわたるホルモン療法・酵素療法・免疫療法などへの適用が期待されている。制癌薬やホルモンを複合した微粒子を組織や腹腔に注入投与して治療する研究も行われている²²⁾。一般に、生体分解性高分子を使用した場合に問題となるのは、分解した成分の生体内での挙動やその行方であるが、この面ではまだ十分な研究は行われていない。今後系統的な研究が積まれることが、利用の発展のために必要であろう。

5. おわりに

生体分解性高分子の研究と利用の現状をみると、合成系高分子において新しい素材の合成やそのキャラクターゼーションがようやく活発化しており、材料としての性能や機能の幅をひろげている。微生物分解性ポリマーや自然分解性ポリマーへのニーズとの関連性もあり、今後でも *in vitro* での研究や応用は益々多様化するであろう。しかし、臨床的実用となると、安全性の知識の不足がネックになって、合成高分子の利用はほとんどポリヒドロキシ酸に限られており、生体内での利用では、人工臓器のための非分解性ポリマーの利用に比べておこなわれている。しかし、生体内での新しい治療・診断・予防システムの設計や開発に生体分解性ポリマーが駆使できれば、その意義は大きい。生体分解性ポリマーの挙動や代謝・排泄についての地道なデータの蓄積が待たれる。

参考文献

- 1) 筏 義人：高分子加工，**30** (5月号)，6，**30** (6月号)，5 (1981)
- 2) R. Katakai et al.: *Macromolecules*, **15**, 25 (1982)
- 3) I. Kaetsu et al.: *J. Controlled Release*, in press
- 4) 妹尾 学，黒柳能光：ドラッグデリバリーシステム，p. 94，シーエムシー，(1986)
- 5) 浅野雅春，吉田 勝，嘉悦 勲，森田泰司ら：第35回高分子討論会予稿集，1986年11月，大阪
- 6) M. Asano, M. Yoshida, I. Kaetsu et al., *Makromol. Chem.*, **184**, 1761 (1983), *J. Macromol. Sci.,-Chem.*, **A21**, 561 (1984),

Polymer Preprints, Japan, **34**, 1741 (1985), など

- 7) 浅野雅春，吉田 勝，嘉悦 勲ら：生体材料，**3**, 85 (1985)
- 8) 浅野雅春，吉田 勝，嘉悦 勲ら：生体材料，**4**, 65 (1986)
- 9) W. G. Miller: *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 259 (1961), *ibid*, **86**, 3913 (1964)
- 10) D. K. Gilding, A. M. Read: *Polymer*, **20**, 1459 (1979)
- 11) 中島正治，渥美和彦，木船祐爾：第7回日本バイオマテリアル学会予稿集，p. 11，1985年11月，名古屋
- 12) D. E. Cutright, E. E. Hunsuck, J. D. Beasley: *J. Oral Surg.*, **29**, 393 (1971)
R. K. Kulkarni, K. C. Pani, C. Neuman, F. Leonard: *Arch. Surg.*, **93**, 839 (1966), など
- 13) 林 寿郎，中村達雄，清水慶彦，中島章夫：*JBS Preprint*, p2 (1984), *ibid*, p13 (1984)
- 14) 岩瀬秀明ら：第8回日本バイオマテリアル学会予稿集，p. 7，1986年11月，東京
- 15) 黒柳能光ら：第8回日本バイオマテリアル学会予稿集，p. 9，1986年11月，東京
- 16) 黒柳能光ら：第7回日本バイオマテリアル学会予稿集，p. 7，1985年11月，名古屋
- 17) 嘉悦 勲編，“ドラッグデリバリーシステム”，シーエムシー，(1986)
- 18) 中井克幸，山中英寿，今井強一ら：ホルモンと臨床，**29** (8)，919 (1981)，*ibid.*, **30** (10)，1119 (1982)，など
- 19) 吉田 勝，嘉悦 勲，西村孝司，橋本嘉幸：*J. Controlled Release*, submitted, 塩崎滋弘，阪上賢一，松岡順治ら：第3回DDS研究会予稿集，p. 30，62年7月，東京
- 20) 橋田 充：“ドラッグデリバリーシステム”，p. 294，シーエムシー，(1986)
- 21) K. Imai, H. Yamanaka, H. Yuasa et al.: *The Prostate*, **8**, 325 (1986), *J. Steroid Biochem.*, **19**, 12 (1983)
- 22) 池 修，渡部 智，清水慶彦ら：第8回日本バイオマテリアル学会予稿集，p. 8，1986年11月，東京

(昭和62年9月3日受理)