生体高分子の十大課題

Ten Topics for Biopolymers and Biomedical Polymers

筏 義人

1. はじめに

ここでは生体高分子を便宜上, Biopolymer と Biomedical polymer の二つに分類する. それぞれについて, 従来からの大課題, 今日のトピックス, 近未来に大きく発展すると予想される研究分野, などを考慮しながら 10 個の課題を選び, その概要を述べる.

2. Biopolymer

自然界に存在する有機高分子の全てを Biopolymer に含める.

〔課題 1〕 Biopolymer 誕生の解明

多糖はタンパク質酵素を触媒として生合成され, タンパク質は核酸と酵素によって生合成される. 核酸の合成にはタンパク質酵素が必要であり, ある種の核酸は酵素機能ももっている. それならば, 果たして最初のタンパク質や核酸はいかにして地球上に誕生したのであろうか. これは, タマゴとニワトリ論争の様相を呈するが, 生命の誕生に関わる科学の最重要課題であり, 長い研究の歴史をもっている. ところが, 最近, Ferris らは, 無機物質上にアミノ酸やヌクレオチドを吸着させれば, 重合度が数 10 以上のポリアミノ酸やポリヌクレオチドが合成されることを示した¹⁾. 生命の誕生には, 重合度が 30 から 60 の高分子が必要といわれているので, それだけでも重要な研究であるが, 高分子化学的にも興味深い報告である.

〔課題 2〕 自己増殖する Biopolymer 系の構築

生命の一つの属性は自己増殖である. 合成高分子は自己増殖しない. ところが, 驚いたことに, Lee らはあるオリゴペプチドが自己増殖することを報告した²⁾. 彼らが合成したポリペプチドは, 酵母転写因子 GCN4 のロイシンジッパー領域にある重合度 32 の α -ヘリックス鎖である. これが自己触媒的に中性希薄水溶液中において重合度 15 と 17 のオリゴペプチド末端基間のアミド結合生成を加速する. このとき, チオエステルが利用される. 生成した 32 重合体は次の自己増殖を触媒する. もしかすれば, この Lee らの研究は, 生命の起源を解明する突破口となるかもしれない.

〔課題 3〕 biospecific な相互作用の測定

周知のように, 抗原-抗体複合体の結合部位の構造が X 線回折によって決定されるようになった. 最近では, 原子間力顕微鏡 (AFM) によって抗原-抗体間の引力もいろいろと測定され始めた. Evans らは, 赤血球のような細胞を用い, その弾性率を利用して 0.01 pN のようにきわめて微小な力まで測定できる方法を考案した³⁾. いわゆる biospecific な相互作用も, 今後は, このようなナノスケールの測定によって定量化されていくのである. 最近, DNA 二重らせん鎖一本の応力-ひずみ曲線も実測された⁴⁾.

〔課題 4〕 強靱な天然構造体中の高分子の配列決定

自然界には強靱な力学的性質をもった高次構造体が多く存在する. 骨組織, 昆虫外皮, 貝殻, 竹, 木材, などがその卑近な例である. これらの構造体中における有機高分子鎖の配列様式を知ることは, 優れたコンポジット材料を合成するとき大いに参考となる. 例えば, 骨組織は, 約 70 wt% の無機化合物 (水酸アパタイト) と 30 wt% のコラーゲンとから構成されているが, そのコラーゲン繊維上にかかる機構で水酸アパタイト結晶が沈着していくのかは今後の大きな課題である. 天然無機・有機構造体に関しては総説も発表されている⁵⁾.

〔課題 5〕 天然および非天然ポリアミノ酸の大量合成

ヒトの血液成分から製造される血液製剤は治療に不可欠である. しかし, それにはウィルス感染のような危険性が潜んでいる. 遺伝子組み換え技術によって病因物質を全く含まないヒトのポリアミノ酸が合成されているが, 今後はより多量に安価に製造する必要がある. タンパク質は, 合成高分子とは比較にならない優れた化学機能をもっているが, 環境変化によって容易に失活したり加水分解を受ける. これらの欠点をもたない生理活性高分子を大量に合成できれば, その用途はきわめて大きい. しかし, 模造酵素の最有力候補と思われてきた抗体触媒さえ, 血清アルブミンと同程度の触媒作用しか示さない⁶⁾.

3. Biomedical polymer

ここでは, 本来の生体高分子に限らず, 生体の治療の

ために用いる高分子の今後の課題について述べる。

[課題 6] 安全性試験法の開発

生体用材料の最少必須条件は生体に対して安全なことである。材料の生体安全性は動物実験によって確認されているが、動物実験はいろいろと多くの問題を抱えている。そこで、細胞培養による代替法が試みられているが、まだ、不十分である。最近、岸田らは、高分子材料上で培養したマクロファージ様細胞中のインターロイキン-1(IL-1)mRNA の発現を RT-PCR 法によって測定した⁷⁾。IL-1 の発現はその材料の異物度と正の相関があると考えられる。材料の発がん性も、細胞培養法によってスクリーニングできることが報告された⁸⁾。

[課題 7] 生体適合性高分子の分子設計

生体用高分子に生体安全性は必須であるが、生体適合性をもつことも望まれる。現在、臨床応用されている高分子材料の多くは、生体適合性に欠けている。生体適合性には、材料のバルクの性質が関与する力学的適合性と、材料表面に関係する界面的適合性の二つがある⁹⁾。例えば、小口径人工血管がいまだに開発されない大きな理由は、この力学的適合性の欠如のためであろう。生体適合性のための研究は、労多くして実り少ないが、まだまだ続くのであろう¹⁰⁾。

[課題 8] 薬物送達用高分子の合成

薬害が大きな社会問題となっている。薬効性の高い薬物は一般に副作用を伴う。この副作用を低く抑えるには、最少濃度の薬物を必要な期間だけ目的の病変部にみに送り込まなければならない。このために考え出されたのが薬物送達システム (DDS) である¹¹⁾。この DDS に重要なのが高分子である。現在、実用化されている DDS には必ず高分子が用いられている。さらにより多くの薬物に対して DDS 化を行うためには、それに適した高分子を開発する必要がある。

[課題 9] 生体組織再生技術の確立

最近、大きく損傷・欠落した生体組織も、適当な足場を細胞に提供、あるいは細胞分化・増殖因子を補給すれば、自己再生できることがわかってきた。そうすると、異物である人工材料を半永久的に体内に埋込む必要もなくなり、理想的である。この組織再生のための足場は一般に生体内吸収性材料から構築され、細胞成長因子を徐放しながら補給するキャリアも、同じく吸収性高分子材料である。このような高分子材料を用いて生体組織を再生する技術を Tissue engineering といい、今後の医用高分子の大きな柱になると期待されている¹²⁾。

[課題 10] バイオ人工臓器の臨床応用

バイオ人工臓器とは、細胞（あるいは生体組織）と非

吸収性高分子材料とを組み合わせたハイブリッド型人工臓器である¹³⁾。その代表例は、インスリンを分泌する膵臓のランゲルハンス島を高分子半透膜で包み込んだ人工膵臓や、肝細胞を中空糸モジュールに組み込んだ肝臓補助システムである。前者の人工膵臓は体内埋込み型であり、高分子膜は免疫隔離膜として機能する。それに対し、肝臓補助システムは一時的に使用する体外循環型であり、中空糸は多数個の肝細胞を詰め込むと同時に免疫隔離作用をもつ。これらのバイオ人工臓器はすでに米国で臨床応用段階に入っており、わが国も開発を急がなければならない。

文 献

- 1) J. P. Ferris, A. R. Hill Jr., R. Liu, L. E. Orgel, *Nature*, **381**, 59 (1996).
- 2) D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature*, **382**, 525 (1996).
- 3) E. Evans, K. Ritchie, R. Merkel, *Biophys. J.*, **68**, 2580 (1995).
- 4) S. B. Smith, Y. Cui, C. Bustamante, *Science*, **271**, 795 (1996).
- 5) S. Mann, G. A. Ozin, *Nature*, **382**, 313 (1996).
- 6) F. Hollfelder, A. J. Kirby, D. S. Tawfik, *Nature*, **388**, 60 (1996).
- 7) A. Kishida, S. Kato, K. Ohnuma, K. Sugimura, M. Akashi, *Biomaterials*, **17**, 1301 (1996).
- 8) T. Tsuchiya, R. Nakaoka, H. Degawa, and A. Nakamura, *J. Biomed. Mater. Res.*, **31**, 299 (1996).
- 9) Y. Ikada, ACS Symposium Series 540, 1994, p. 35.
- 10) T. Tsuruta, *Adv. Polym. Sci.*, **126**, 1 (1996).
- 11) 橋田 充, 高倉喜信, 生体内薬物送達学, 産業図書, 1994 年.
- 12) S. P. Baldwin, W. M. Salzman, *TRIP*, **4**, 177 (1996).
- 13) 岩田博夫, 生体組織工学, 産業図書, 1995 年.

Yoshito IKADA

京都大学生体医療工学研究センター教授
1963 年京大大学院工学研究科博士課程修了。工博、医博。
1981 年より京大医用高分子研究センター教授、1990 年改組で名称変更。
趣味：なし