

アミノ酸の高分子ナノ粒子化により 実現するアミノ酸化学療法

筑波大学 数理物質系 物質工学域
助教 甲田 優太

2025年9月16日

従来技術とその問題点

何故、既存の薬では不十分なのか？

- 低分子薬(現在の処方薬)

薬理効果がある薬がある場合も、投与後に速やかに拡散して代謝されるため、薬理効果を持続するためには、大量に投与することが必要になることが多い。

大量投与の場合、(致死的な)副作用が薬理効果を上回る。

- バイオ医薬品 例：抗体など

非常に高価

例：約1000万円以上/年(一人当たり)

国民の2人に1人ががんを罹患すると言われる時代

公的保険制度で負担すると、財政破綻に陥る

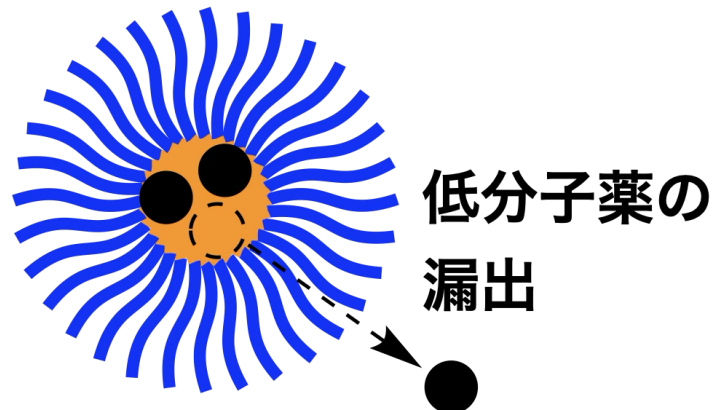
高所得者が選択しやすい

副作用が致死的な場合もある

例) 間質性肺炎など致死的な副作用が起こる可能性

従来技術とその問題点

Drug Delivery System (DDS)



高分子による実現

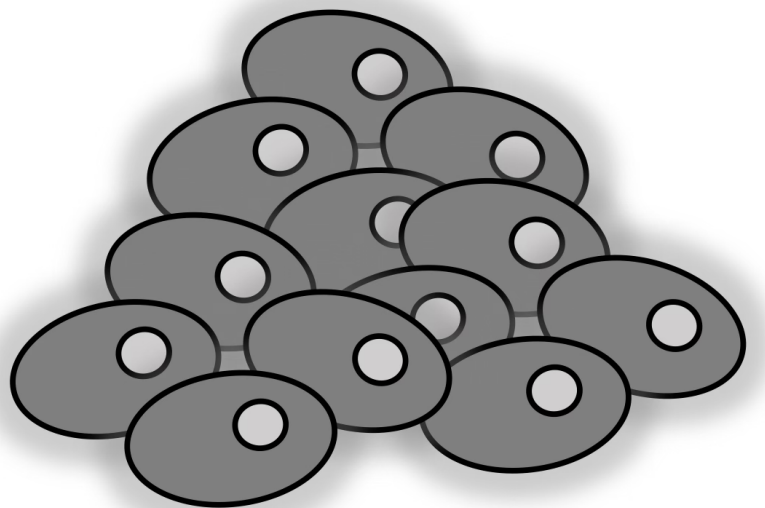
- ✓ 長時間の滞留
- ✓ 自由拡散の抑制
- ✓ 副作用の抑制

今後の課題

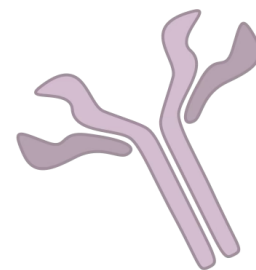
- 漏出滞留中の薬物漏出
- 低い送達効率 (< 5%)

今後の共通課題

- 患部への直接送達が必須
- 正常な血管からは組織移行が困難
- がんへの適用が多い



バイオ医薬品 (抗体, タンパク質など)



分子認識による高い認識性

- ✓ 能動輸送

今後の課題

- 非常に高価, 保険負担不可
- 深刻な副作用
(間質性肺炎など)
- 変異への対応が困難

新技術の特徴：高分子ナノ粒子化

本発明で何を実現するのか？

● 自己組織化高分子薬

低分子を高分子化することで副作用を封じ込める

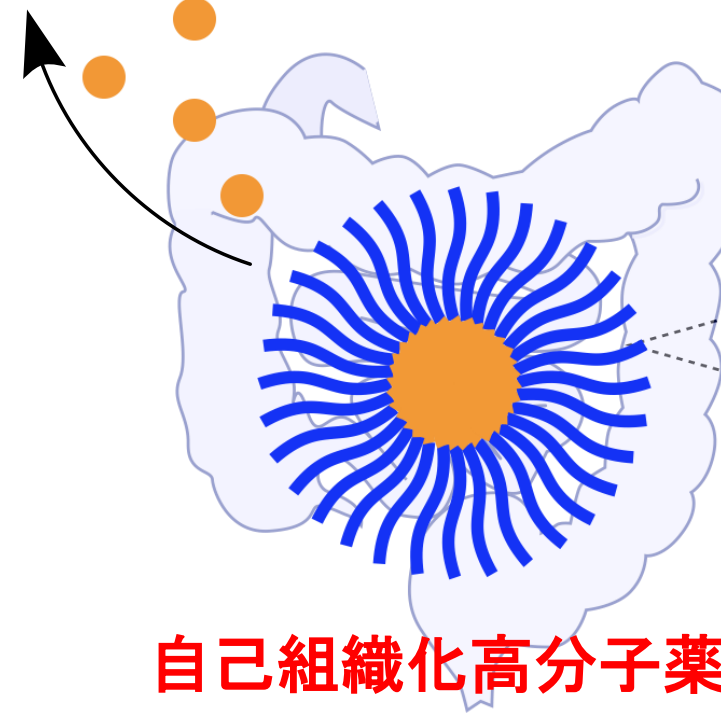
体内の生分解(消化作用)により高分子を分解して薬を徐放する。

徐々に吸収させることで、薬の体内濃度を一定に保ち、長い時間薬理効果が得られる。

難治性疾患の治療が可能になる。

吸収、
全身へ

生分解速度により
徐放制御を実現



自己組織化高分子薬

徐々に
解離

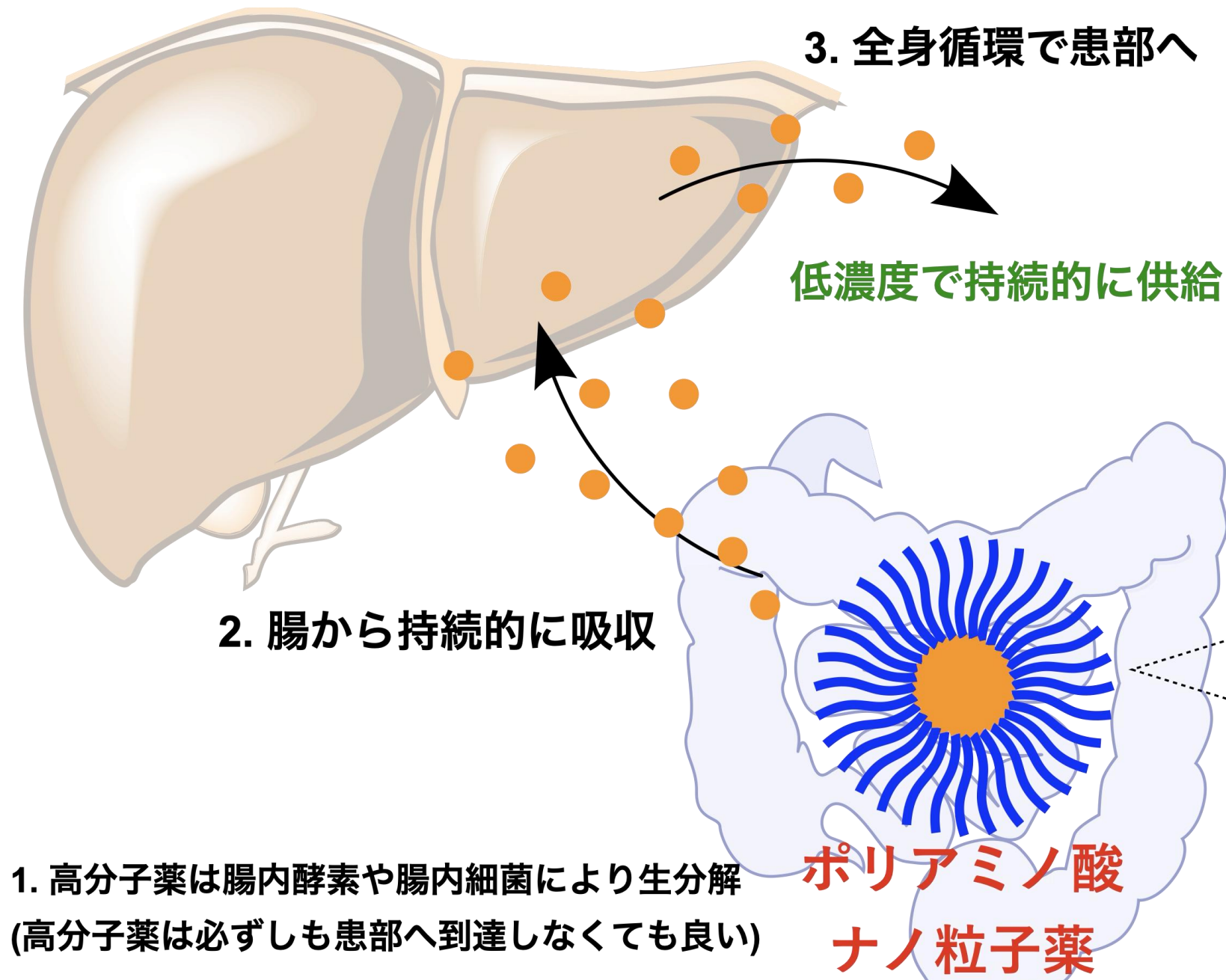
$(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_m$

疎水化シ
ステイン

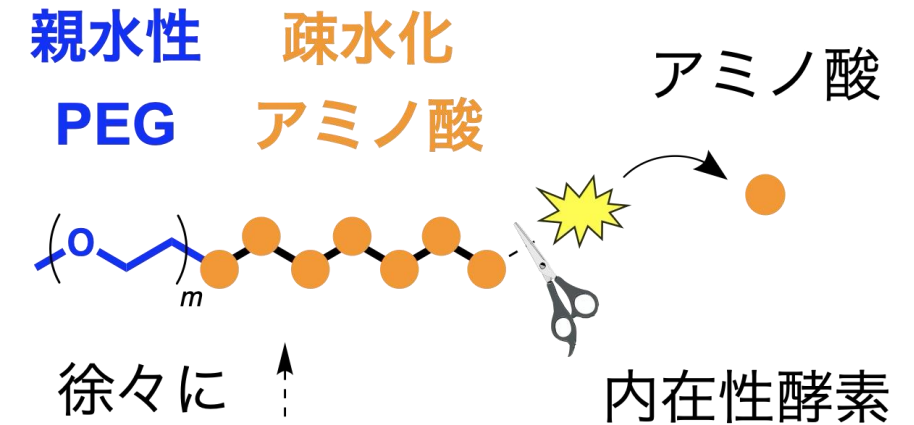
体内で高分子1本鎖に
解離し、生分解

吸収されたシステイン
が体内に拡散

新技術の特徴：非直接的な薬物送達



PEG(大腸カメラ前の腸内洗浄剤)に
アミノ酸を連結した(高分子の)鎖を開発



ナノ粒子

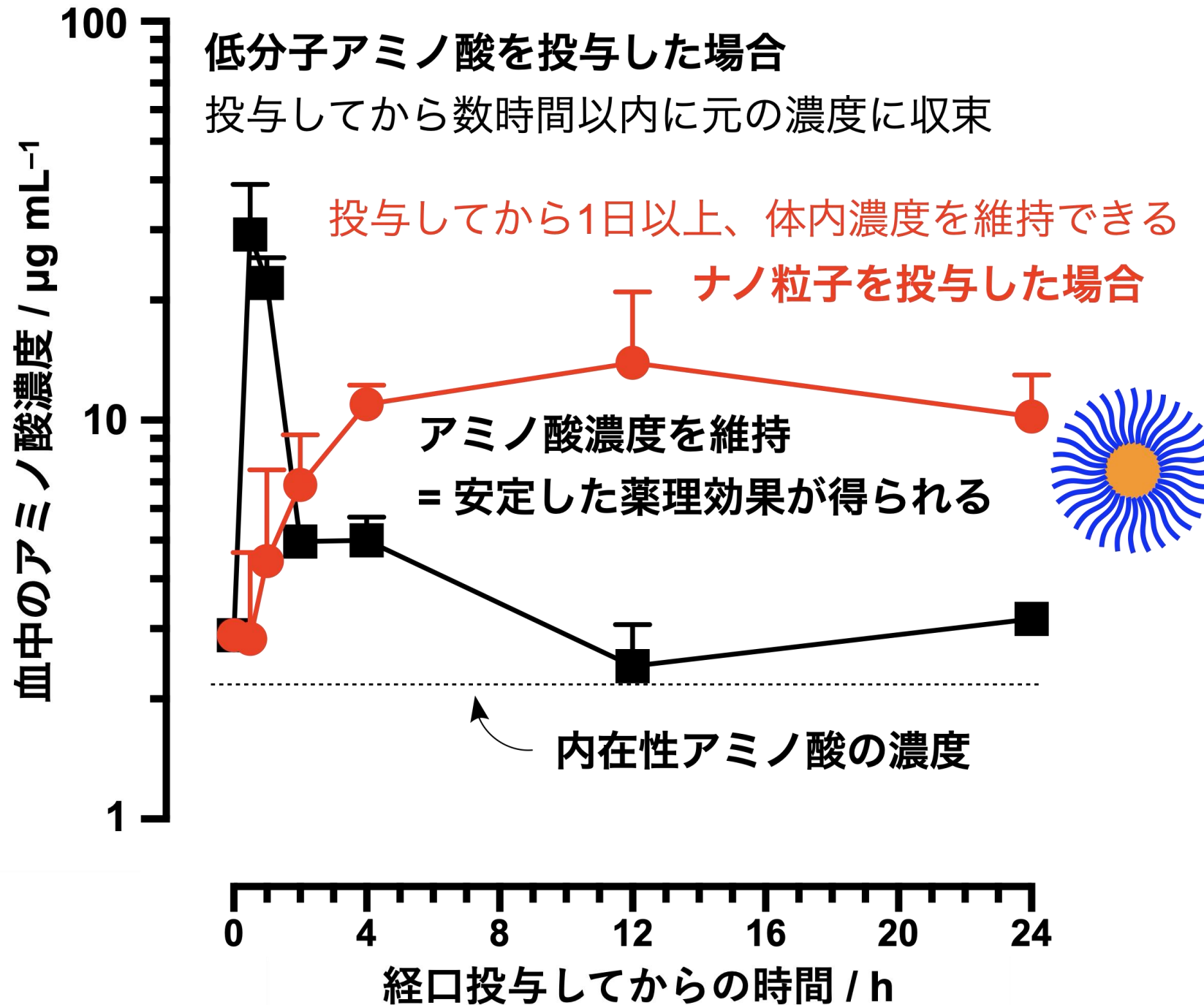
(高分子ミセル)

- ✓ 滞留時間の延長
- ✓ 副作用の抑制
- ✓ 非特異的な拡散の抑制
- ✓ 酵素からの保護 (排除体積効果)

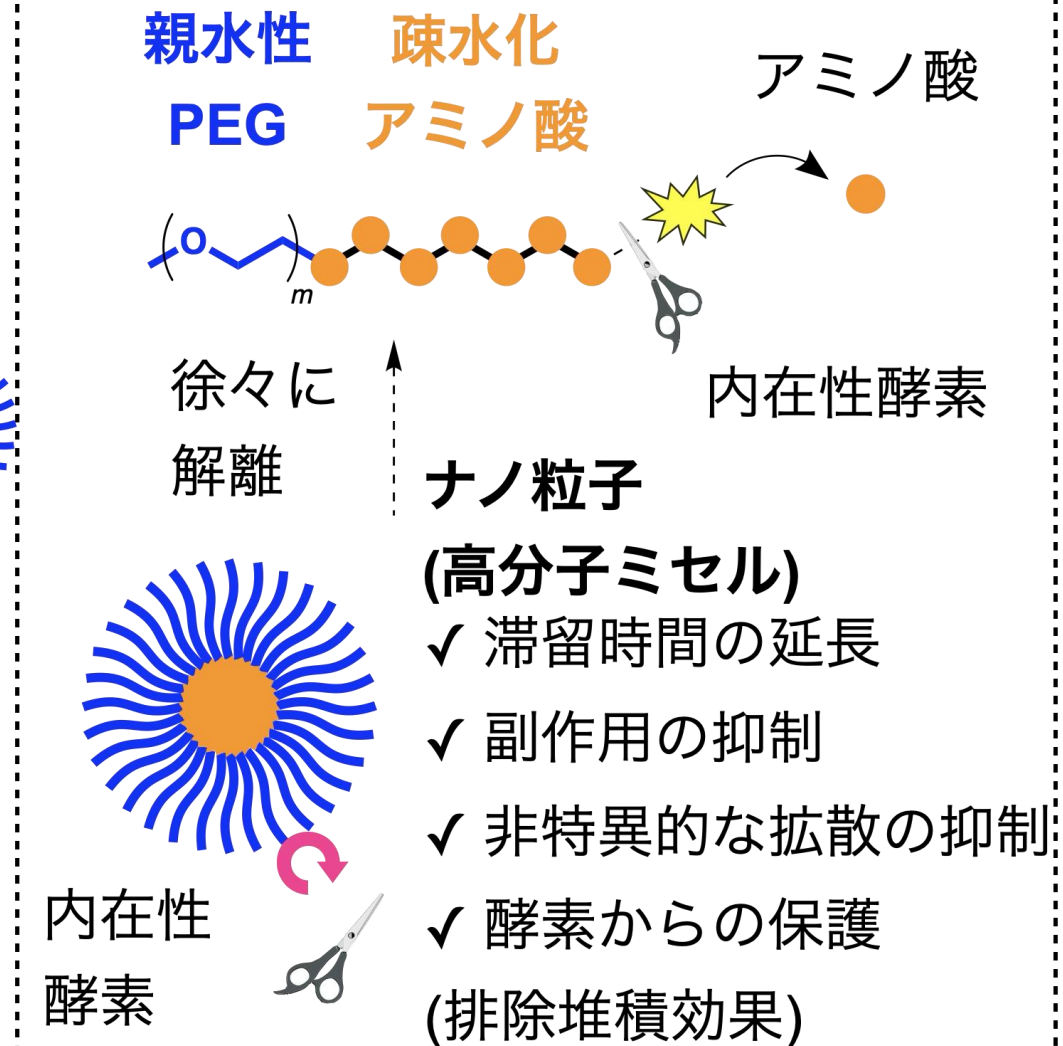
内在性
酵素



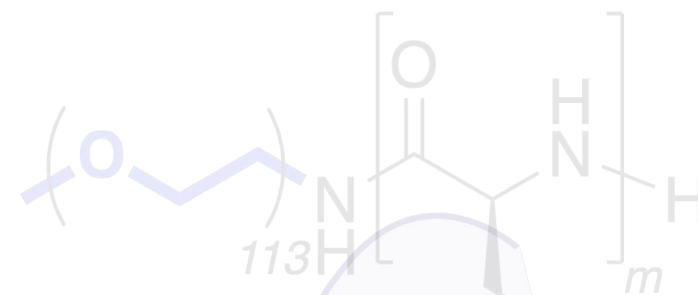
新技術の特徴: 低分子 vs 本技術



PEG(大腸カメラ前の腸内洗浄剤)に
アミノ酸を連結した(高分子の)鎖を開発

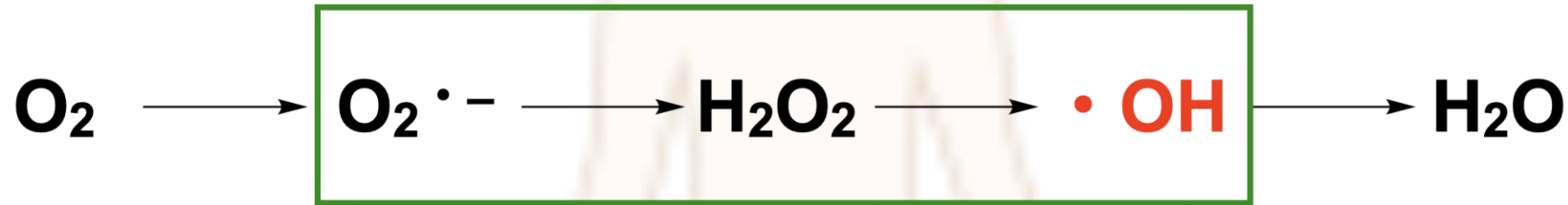


「酸化ストレス」に標的を絞る



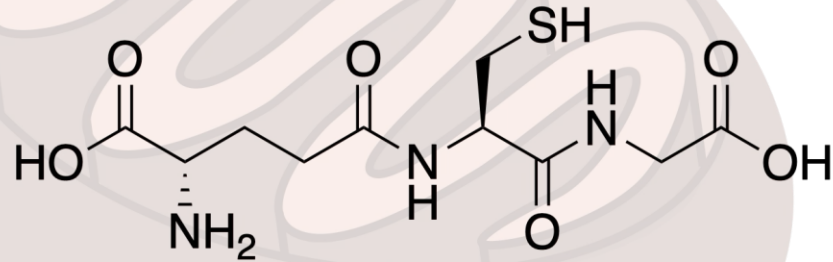
酸化ストレス：過剰ROSによる酸化傷害の蓄積

活性酸素種(Reactive Oxygen Species)



細胞内のエネルギー産生、情報伝達に必要不可欠

健康な場合、グルタチオンなどの抗酸化物質により酸化還元バランスが保たれている。



グルタチオン (GSH)

過剰なROS

DNA

タンパク質

脂質

酸化反応によるダメージ

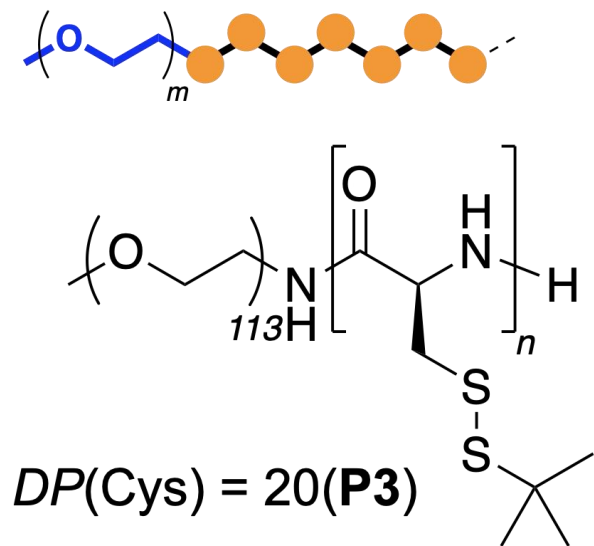
酸化ストレス

(抗酸化薬の利用が期待されてきた)

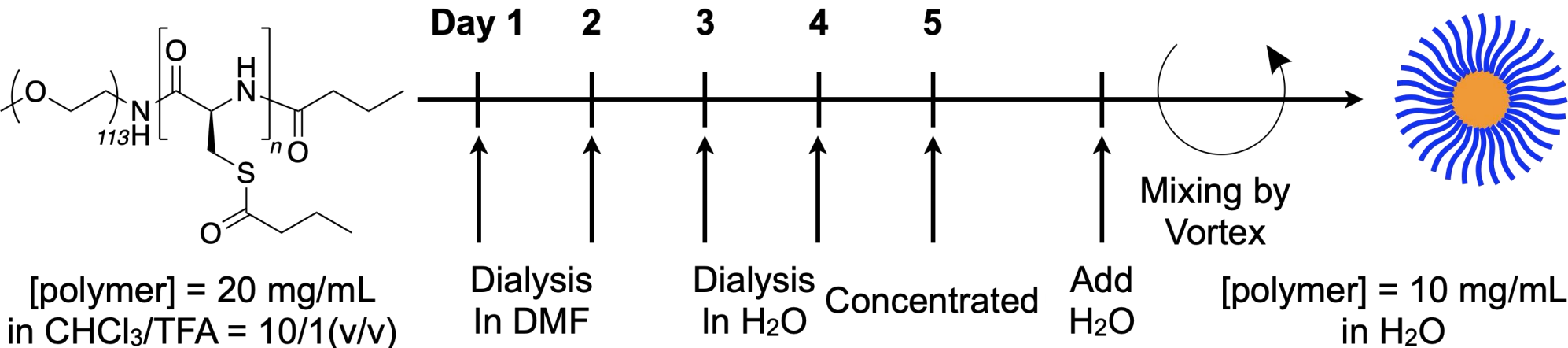
低分子抗酸化薬は、生命維持に必要なROSも除去する = 抗酸化薬の組織分布制御が必要

ポリシステインナノ粒子(Nano^{Cys})の合成

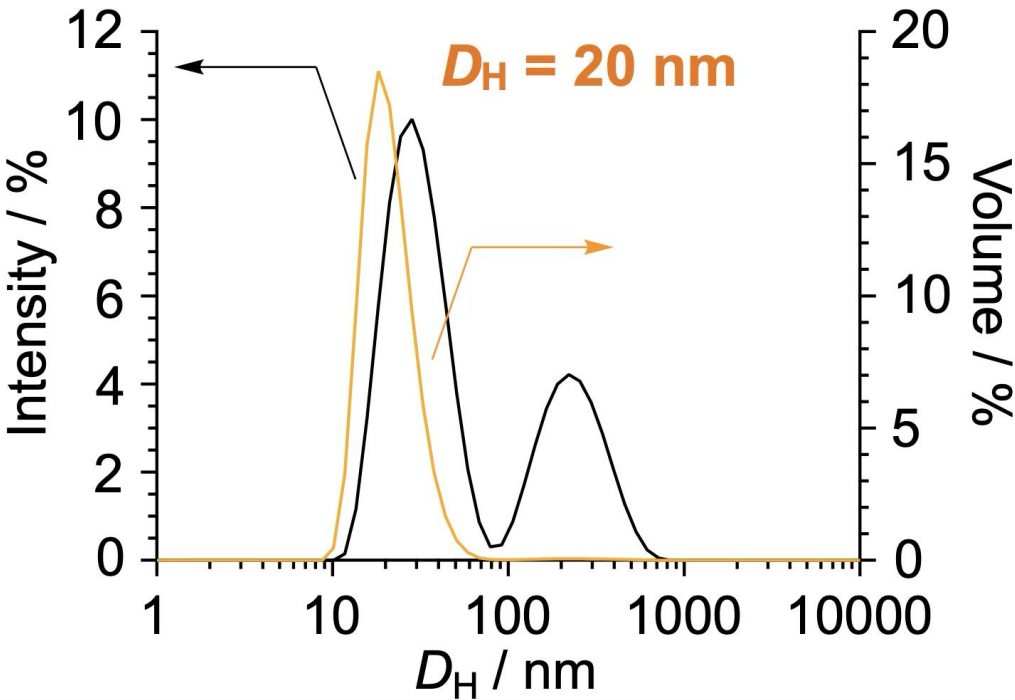
連結個数を制御できる



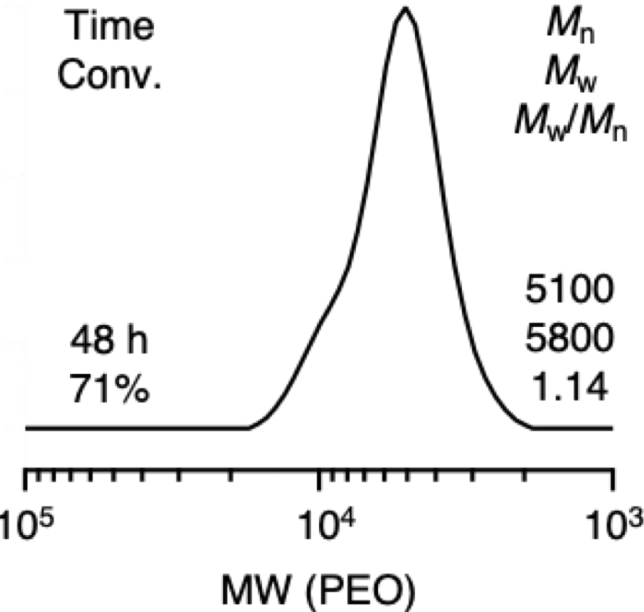
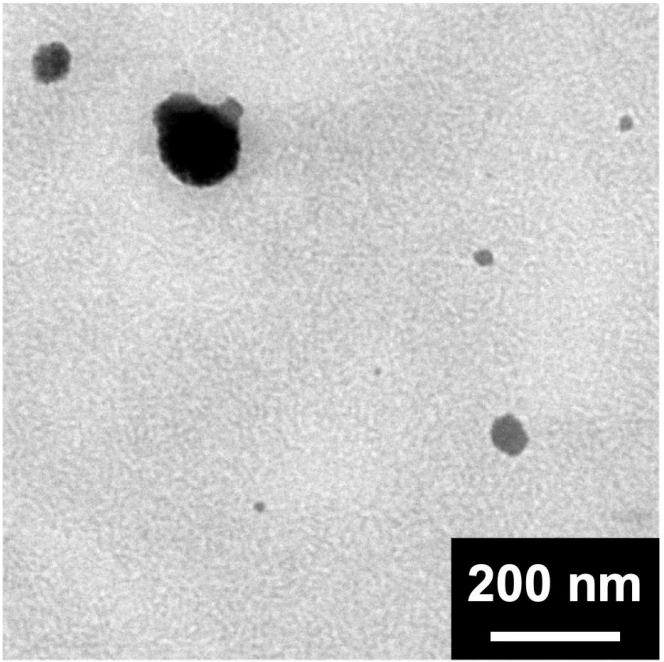
透析によるナノ粒子化



単一分散ナノ粒子を形成

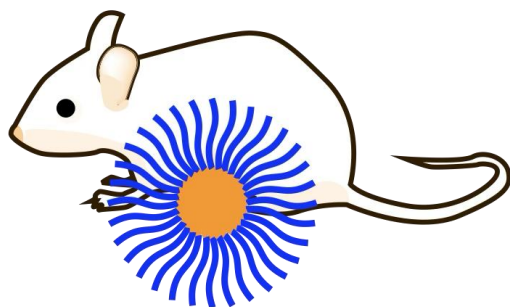
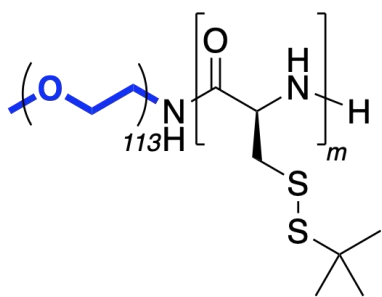
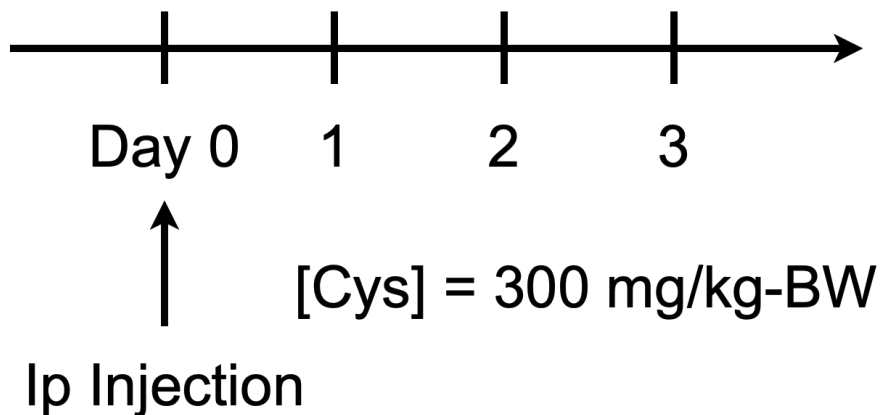


TEM: 球状ナノ粒子



毒性: NAC(臨床薬) vs ナノ粒子(Nano^{Cys})

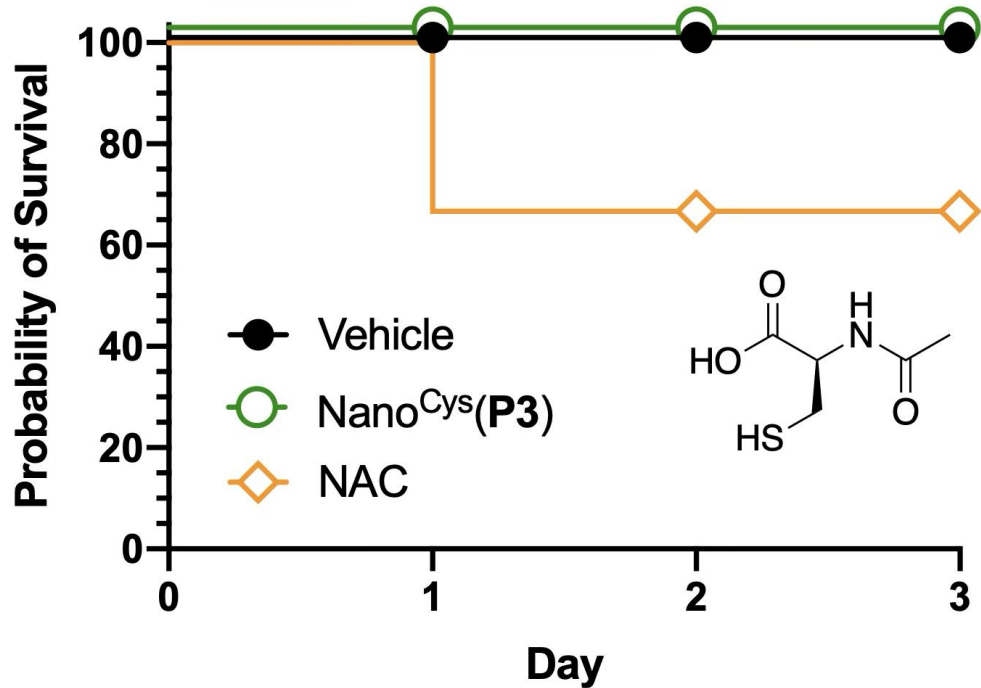
Koda, Y.; Nagasaki, Y.; *Colloid Surf. B. Biointerfaces* (2022).



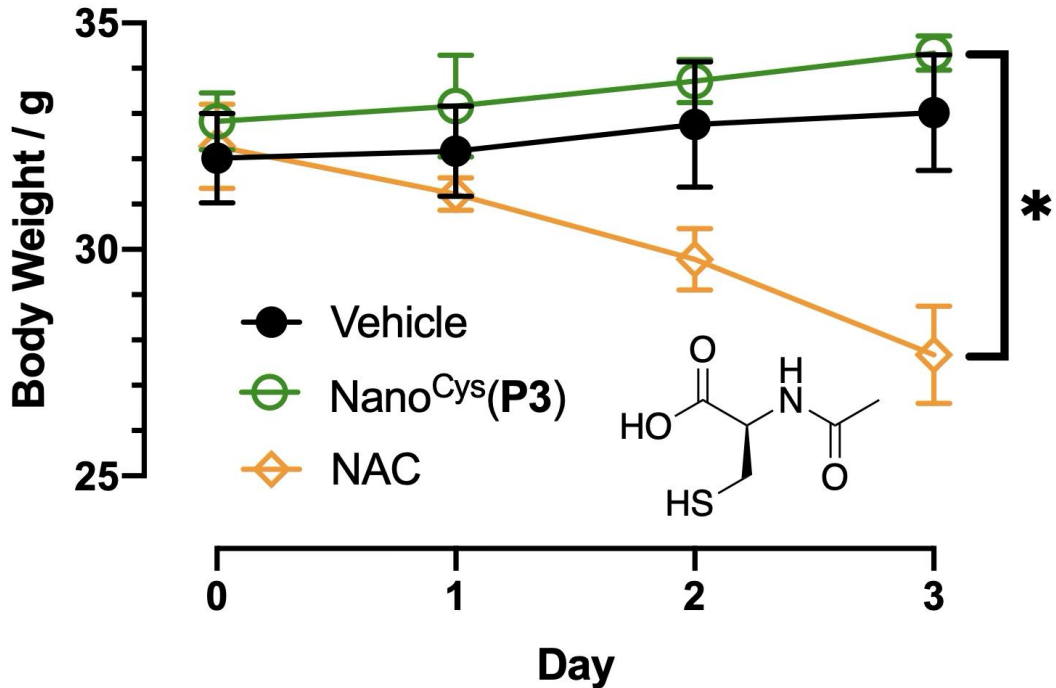
ナノ粒子化により
NACを無毒化

Nano^{Cys}(P3), $m = 20$

(a) Survival rate



(b) Body weight (BW)

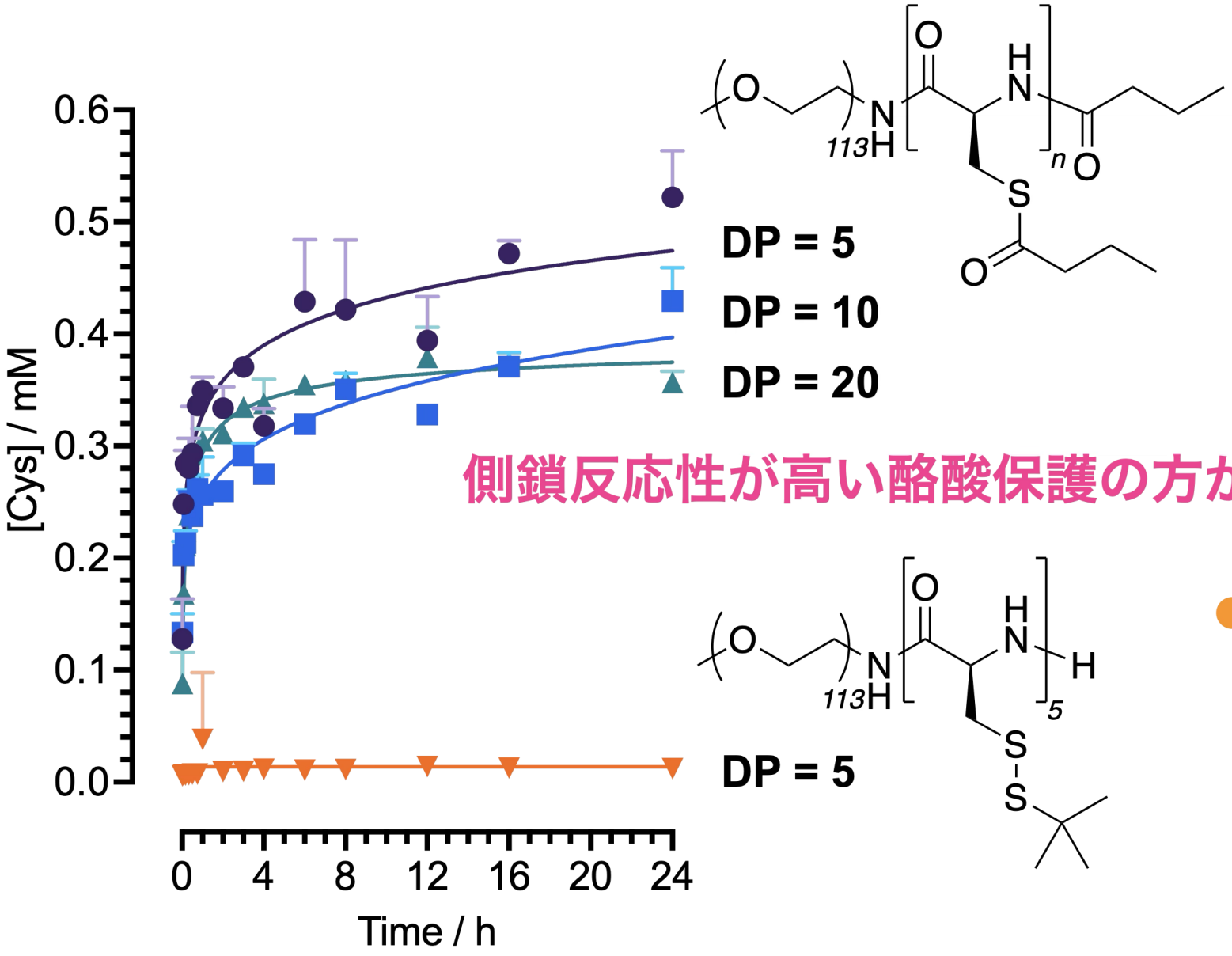


(c) Image (NAC group)

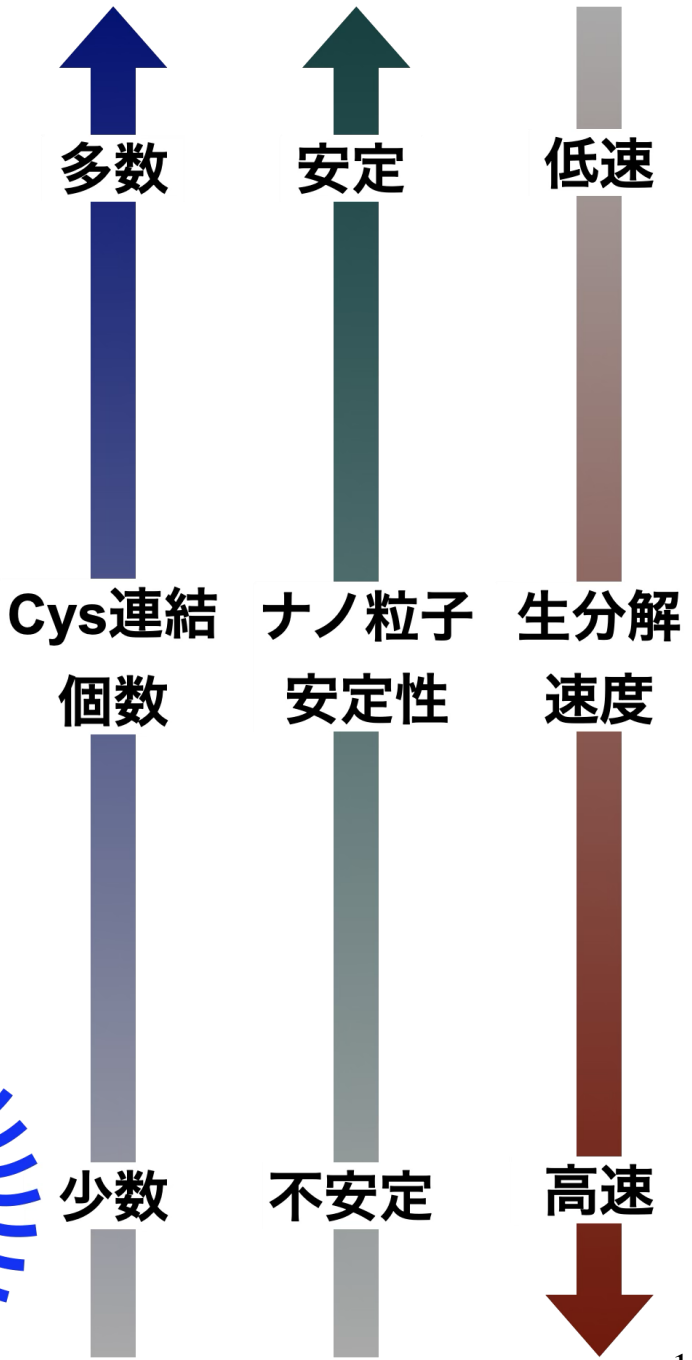
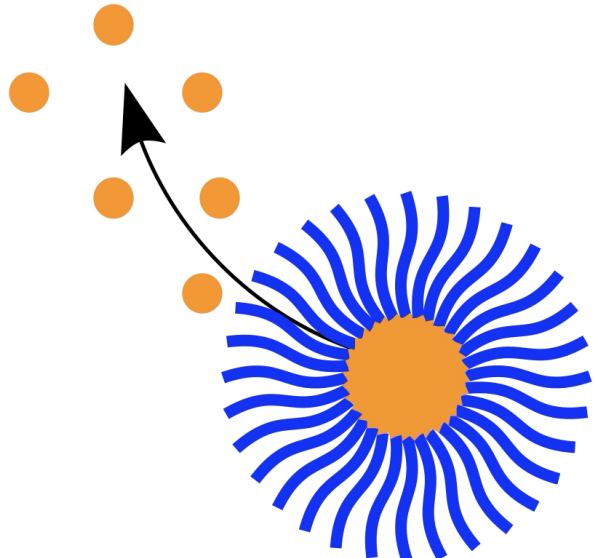
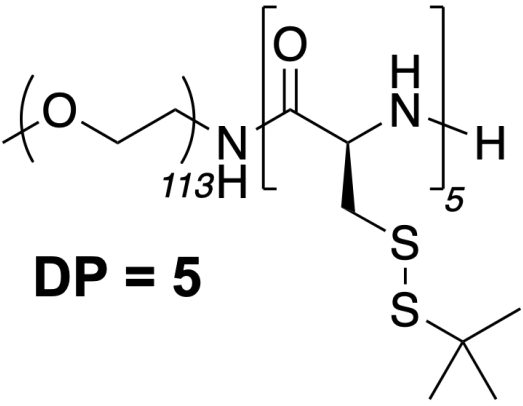


精密高分子設計による生分解制御

システイン連結個数(DP)が少ないほど早く徐放



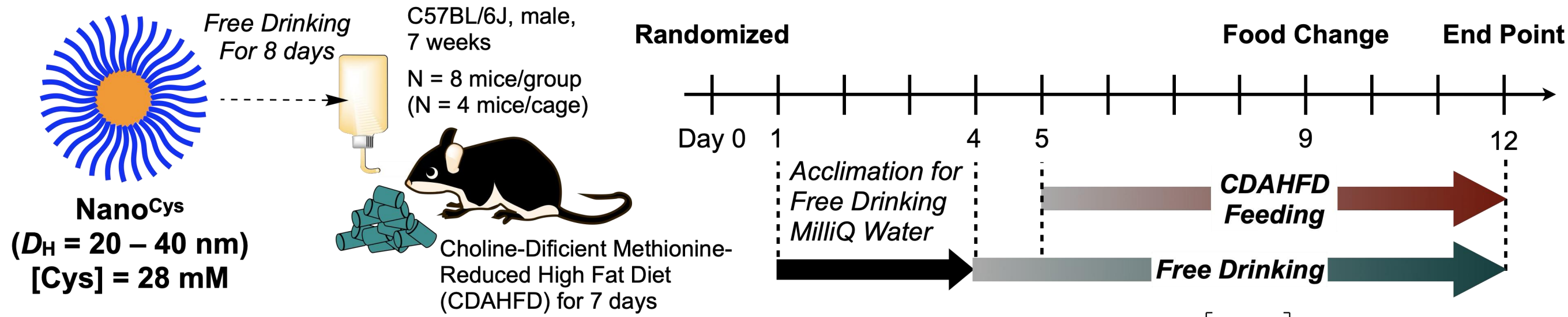
側鎖反応性が高い酪酸保護の方が適切



代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH)の治療効果

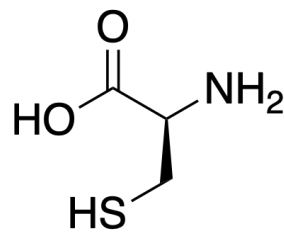
Koda, Y.; Nagasaki, Y.; *J. Control. Release*, 370(2024), 367.

MASHにおける脂質蓄積抑制効果



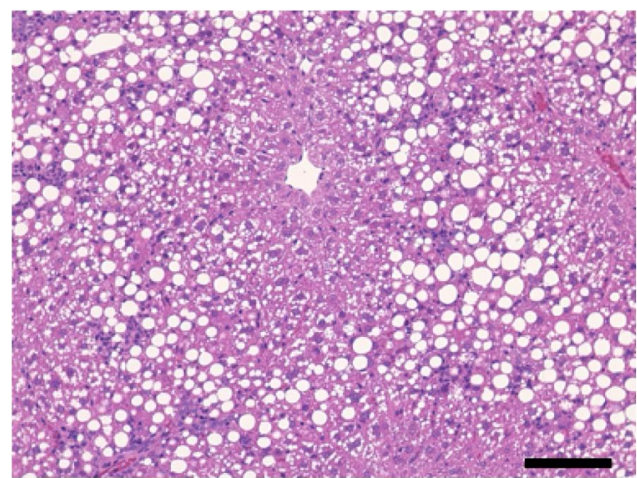
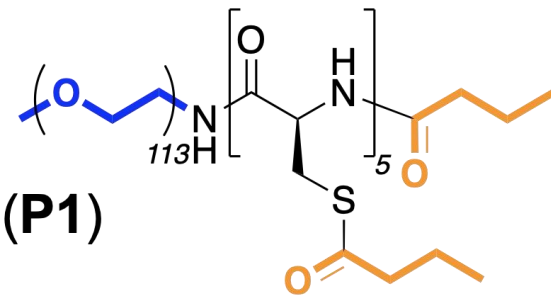
薬投与なし
(MASHモデル)

低分子システイン
(Cys)

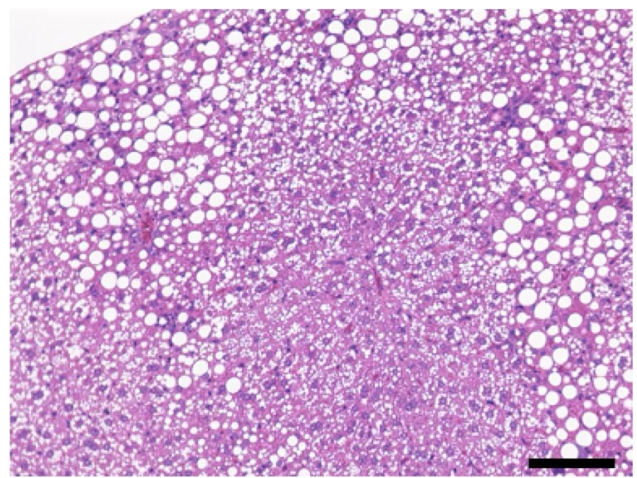


NanoCys

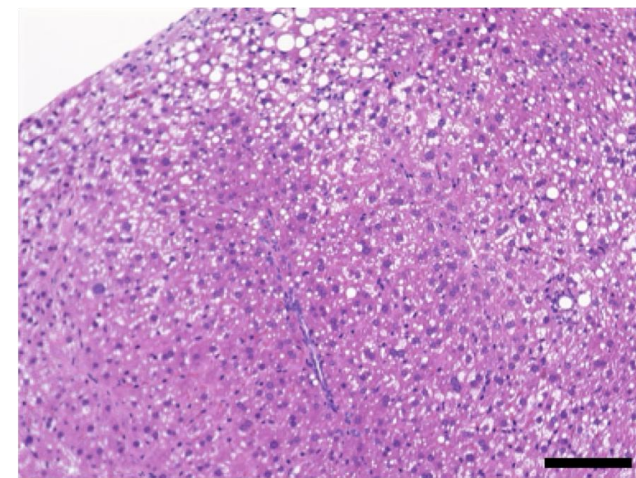
DP(Cys) = 5 (P1)



100 μm



100 μm

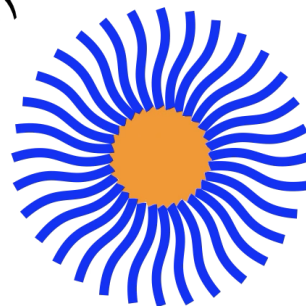
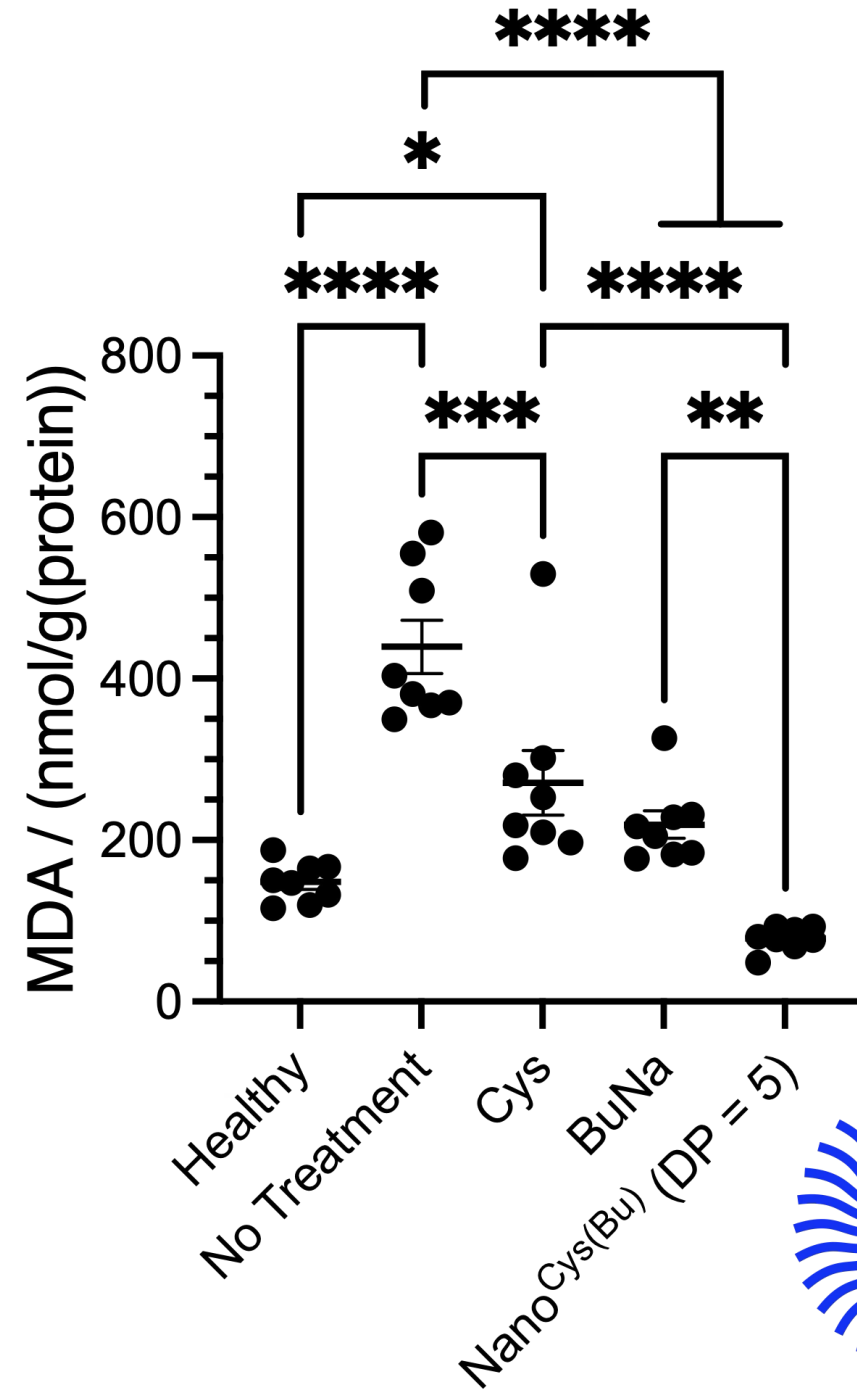


100 μm

ナノ粒子化により
脂肪蓄積抑制

MASHにおける脂質酸化抑制効果

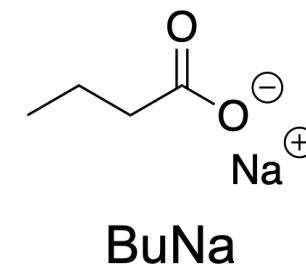
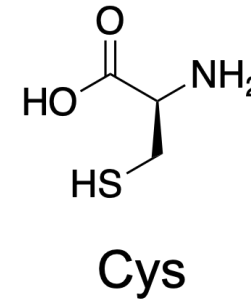
肝組織中の脂質過酸化物(MDA)量



- コリン欠乏高脂肪食(CDAHFD)による脂質酸化

肝臓の脂質過酸化量が有意に増大

- 低分子投与：有意に低下、しかし効果が不十分

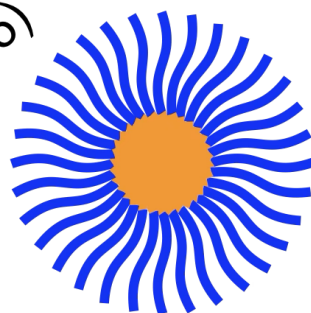


- ナノ粒子(Nano^{Cys})の投与

ナノ粒子化により有意に脂質酸化抑制

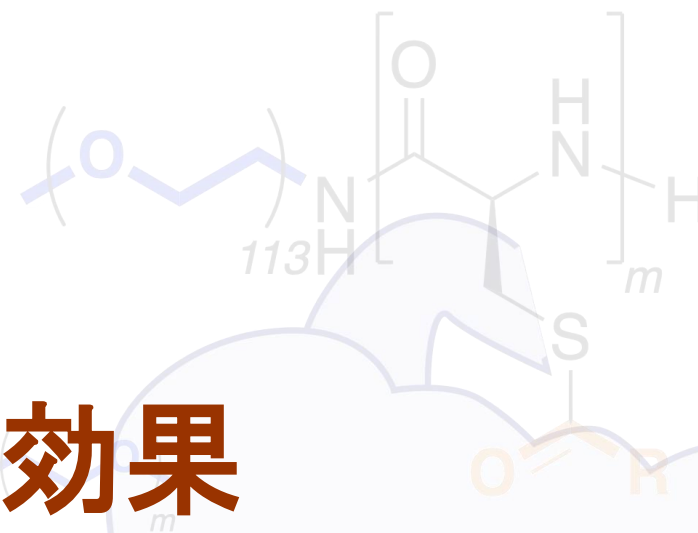
システインの分解徐放が重要

Relative Expression
Cc12 / Gapdh



酸化ストレス抑制による炎症抑制

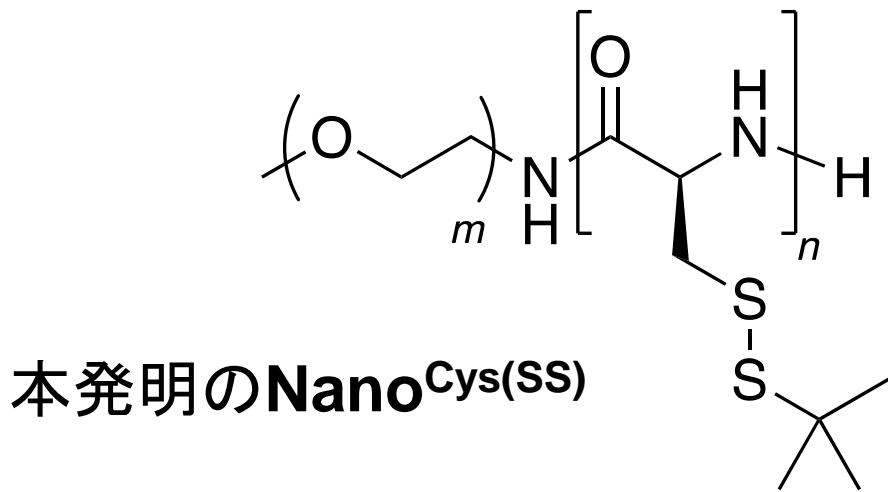
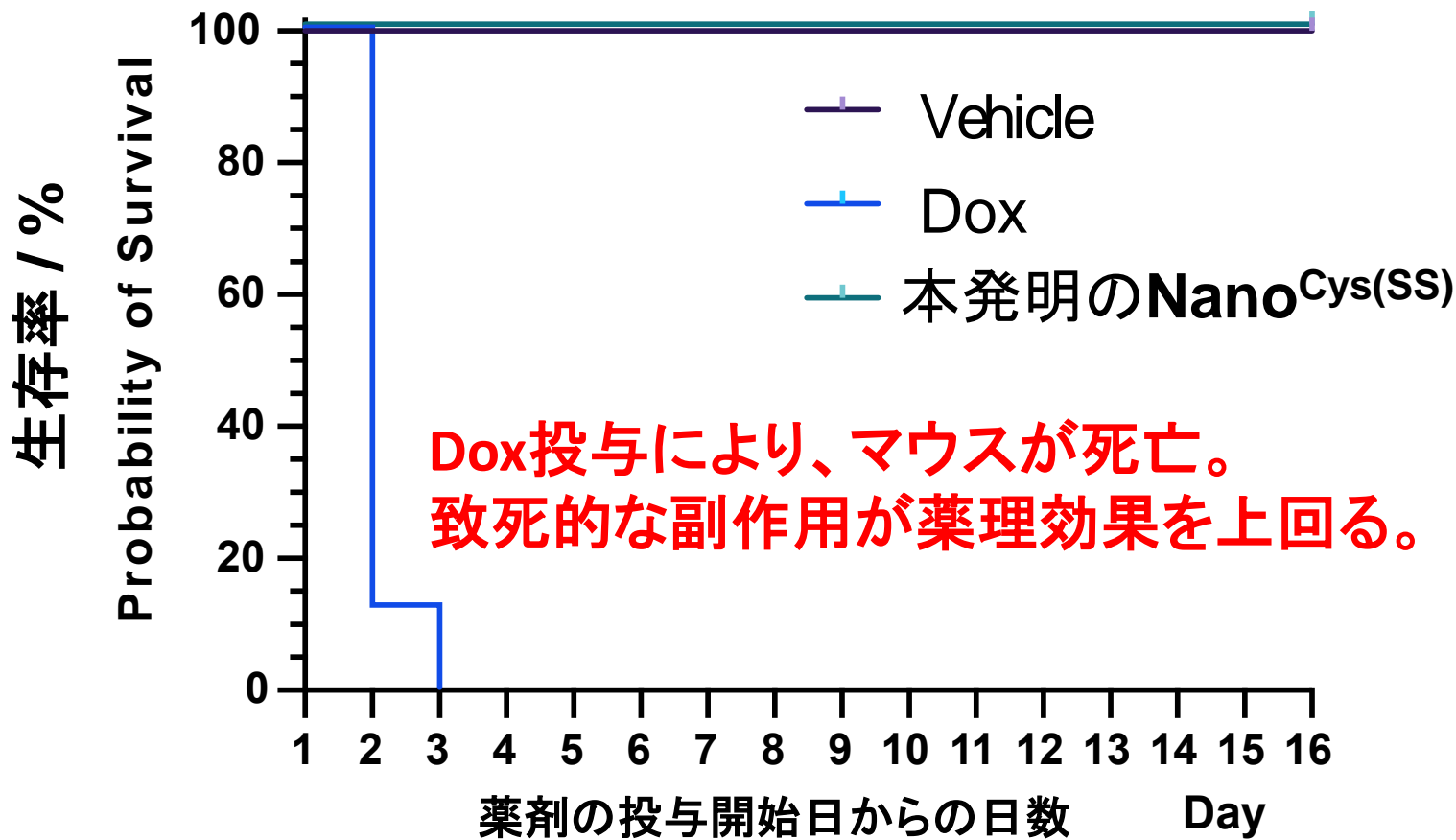
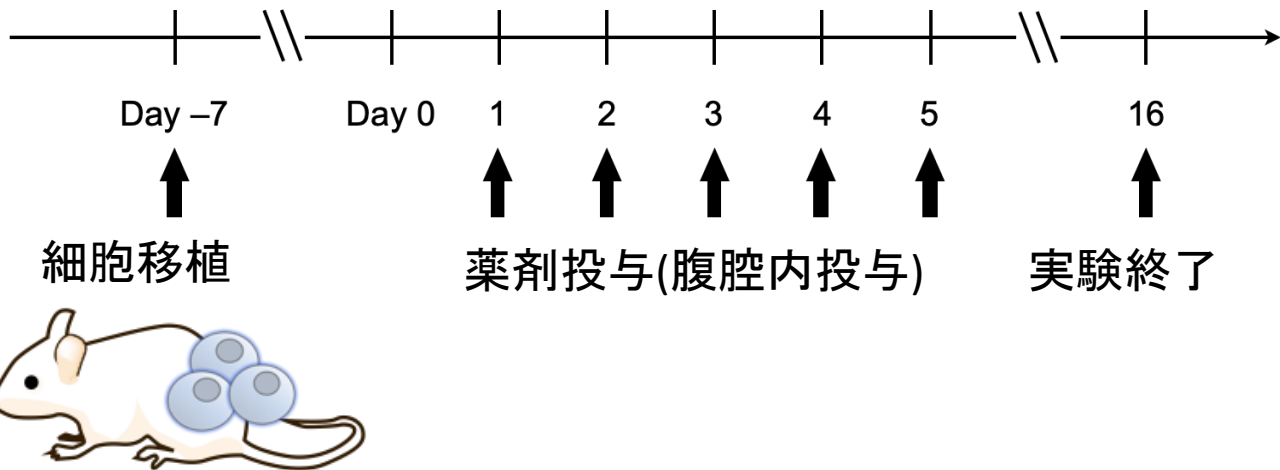
がんの治療効果



副作用評価: Dox(臨床薬) vs 本技術

ドキソルビシン(Dox)投与量
(4 mg/kgBW = 6.90 μ mol/kgBW)

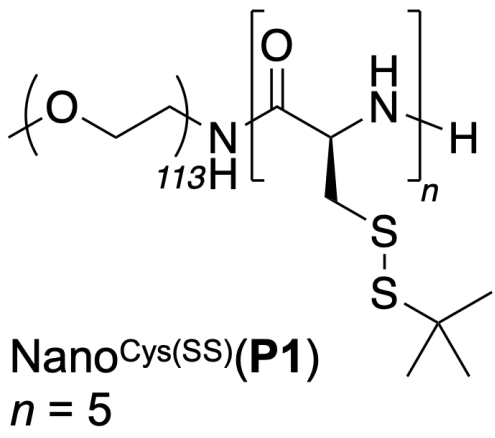
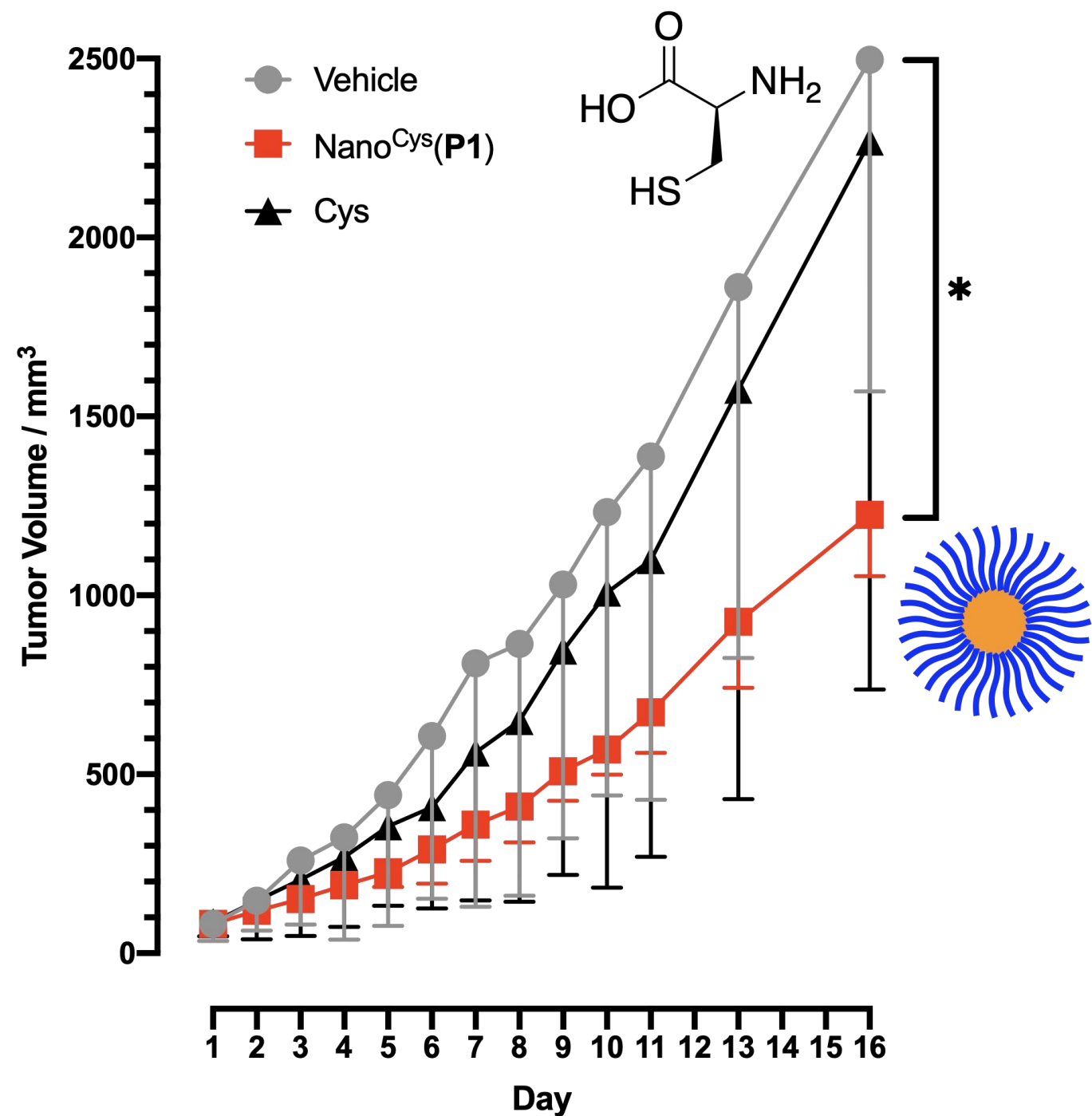
本発明のNano^{Cys(SS)}投与量
(Cys, 100 mg/kgBW = 5.2 mmol/kgBW)



毒性の強い臨床薬に比べて、本発明の高分子薬は非常に毒性が低く、患者への負担激減が期待

腫瘍増大抑制効果

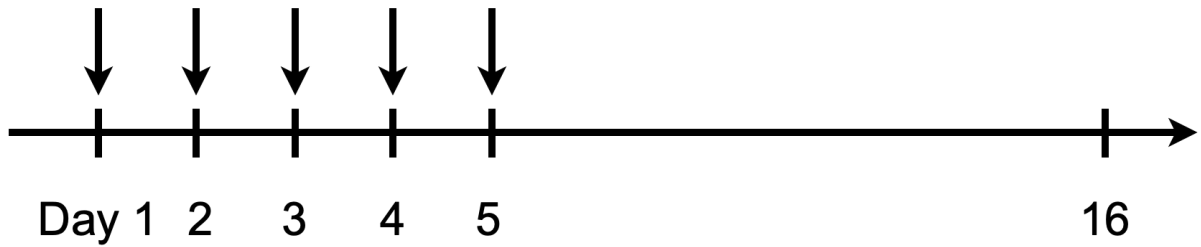
Colloid Surf. B, Biointerfaces (2022)



BALB/cA, male (7 weeks)

腹腔内投与

[Cys] = 100 mg/kg-BW



Nano^{Cys}(SS)(P1) : 抗腫瘍効果あり

低分子Cys : 効果なし

想定される用途

- MASH、がん以外に、肺がん転移、急性肝障害、潰瘍性大腸炎、敗血症においても、有意な重症化抑制効果を得た。
- 上記以外に、抗酸化作用が有用であると報告されている疾患の治療薬として期待できる。
- また、達成された副作用のない抗酸化作用の発揮に着目すると、抗加齢化粧品や防腐剤といった分野や用途に展開することも可能と思われる。

新技術の特徴・従来技術との比較

	本発明	競合技術1	競合技術2	競合技術3
構成	疎水化ポリシステインセグメントとポリエチレングリコール	ドキソルビシン(Dox)	N-アセチルシステイン	5-ASA (5-amisalicylic acid)
得られる特性	酸化ストレス(酸化ダメージ)抑制・抗腫瘍効果・抗炎症効果	抗腫瘍効果	酸化ストレス(酸化ダメージ)抑制	抗炎症効果
適用疾患	がん・急性肝障害・非アルコール性脂肪肝炎・潰瘍性大腸炎・敗血症	がん	急性肝障害	潰瘍性大腸炎
安全性	市場の薬よりも極めて大量に投与しても副作用がない。	毒性が強く、厳重な管理の下、使用する。	毒性が強い。副作用が薬理効果を上回ると、致死的毒性	容量以下の服用。用法の遵守。
使用限界	経口投与でも薬理効果が十分に得られており、ほぼ使用限界なし	生涯投与量 = 500 mg/m ² (これ以上は心毒性、肺毒性のため、治療効果が得られても必ず治療を中断する)	主に急性肝障害のみに使用	潰瘍性大腸炎のみに使用
将来性	非常に高い。適用疾患の拡大や術前から使用可能な抗がん剤などの開発が期待	現在、認められている使用に限る	現在、認められている使用に限る	現在、認められている使用に限る
その他	多様な疾患の治療が可能。同一薬物がこれほどの汎用性があるのは異例	用法・容量を遵守しても、残存体力などの影響を強く受ける場合もある。		薬理効果が得られない場合だけでなく、病状が悪化する場合もある。

新しい機能性材料への展開： 高強度インジェクタブルゲルの開発

温度とイオン強度に応答してゲル化する材料

外科手術の必要なく、体内に注入後、ゲル化する。

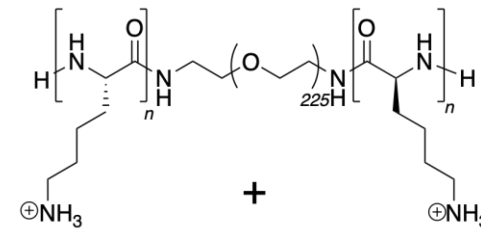
例) 注射、カテーテル治療

✖現在のインジェクタブルゲルは、ゲル化後の機械的強度が不十分な場合が多い。
($\sim 10 \text{ Pa}$)

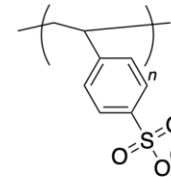
本技術: ポリオンコンプレックスによる複合化したポリアミノ酸ナノ粒子に、シリカナノ粒子を加えると、高強度化を実現した。
($\sim 10000 \text{ Pa}$)

●ナノ粒子の複合化

PLys-*block*-PEG-*block*-PLys



PSS



ポリオンコンプレックス(PIC)形成

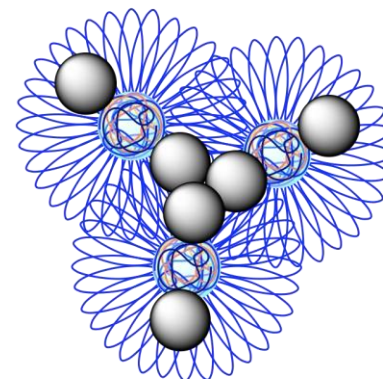
PIC-type Flower Micelles (NanoLys/PSS)

SiO₂

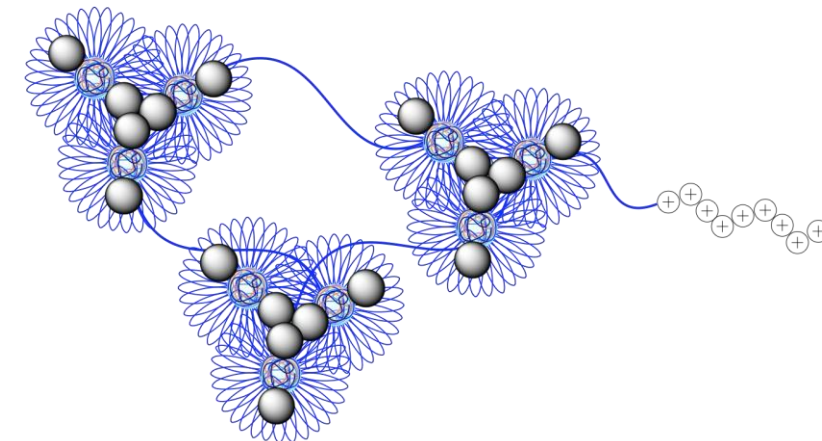
H₂O

ポリオンコンプレックス(PIC)形成

●ナノ粒子の複合化



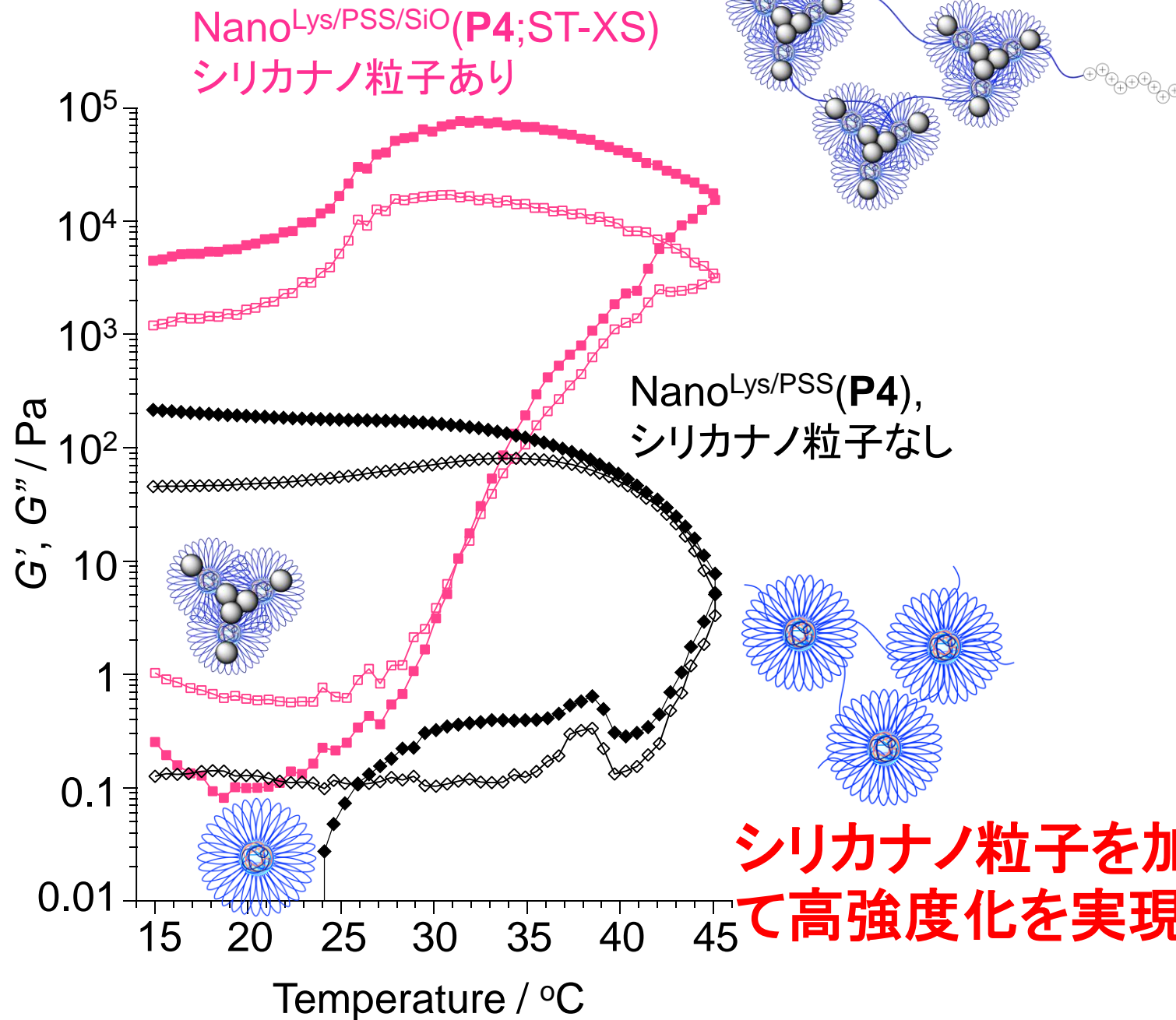
温度上昇
イオン強度上昇



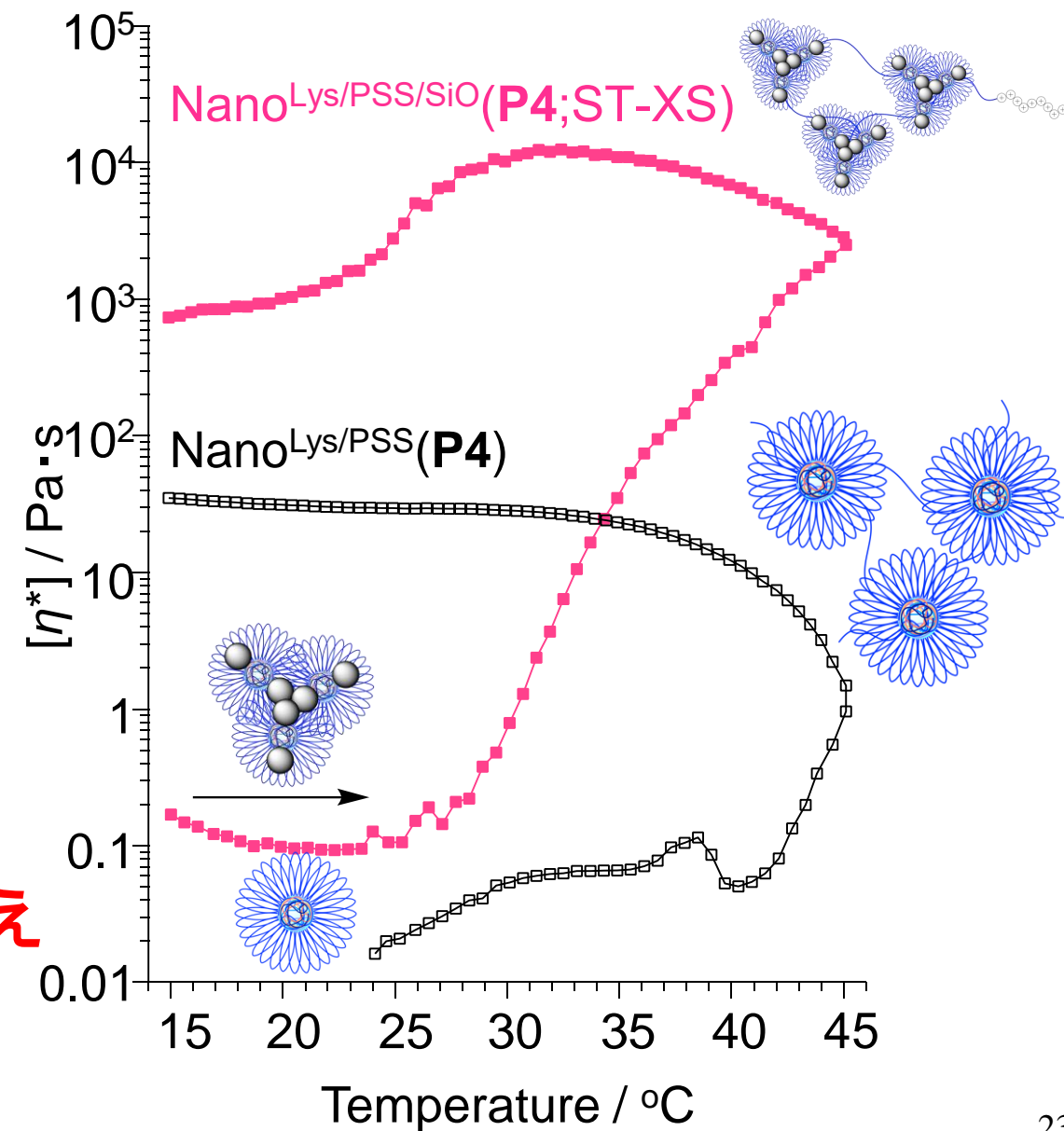
不可逆的に高強度ハイドロゲルを形成

弾性率による機械的強度の評価

弾性率: [NaCl] = 150 mM



複素粘度: [NaCl] = 150 mM



新技術の特徴・従来技術との比較

	本発明	競合技術例1	競合技術例2	競合技術例3
構成	PLys-b-PEG-b-PLysとポリアニオンによるナノ粒子・シリカナノ粒子	PEG-b-PPO-b-PEGからなるブロック共重合体	(粉末A)NHS化CMデキストリン、トレハロース水和物 (粉末B)NaCO ₃ , NaHCO ₃	アルギニン・アラニン・アスパラギン酸からなるオリゴペプチド
得られる特性	温度とイオン強度の上昇により不可逆的にゲル化する。	温度上昇によりゲル化する	外科手術後の組織間の癒着を防止する。	にじみ出る程度の微小出血の止血
適用疾患	<ul style="list-style-type: none">・薬物の局所デリバリー・癒着防止剤・止血剤・再生組織足場材料	実用化に耐えうる強度ではない。	癒着防止剤	内視鏡手術時の局所的な微小出血
安全性	・過去の例から安全性は高いと思われる(次の検討項目)	ゲル化後の弾性率(強度)が不十分(10–数百Pa程度)	比較的高い(NHSの含有率で変わると考えられる)	オリゴマー領域では毒性なし(高分子量体は不明)
使用限界	・高濃度での投与には限界があるかもしれない	<ul style="list-style-type: none">・高濃度(>20%)でないとゲル化しない・疎水化率を高くすると、ゲル化前の粘度も高くなることが多い。	<ul style="list-style-type: none">・癒着防止剤のみ・2液混合タイプなので、使用方法が複雑化	激しい出血は止血できない。
将来性	共同研究開発先も見つかりつつあり、速やかな社会実装を目指す。	極めて難しいと予想される	他への展開は難しいと思われる。	ゲル化後の強度が弱いので、他への展開が難しい
その他	ポリイオンコンプレックスの形成を駆動力としてゲル化。低濃度(4–6%)でもゲル化可能。	疎水性相互作用を駆動力にしてゲル化する。	2液混合により化学架橋反応が起こってゲル化する。	水素結合により自己組織化してゲル化する

実用化に向けた課題

- 現在、生体内で徐放されたシステインを高感度に検出する方法まで開発済み。しかし、すべての臓器での薬物動態はこれからである。
- インジェクタブルゲル材料の毒性評価や生分解性評価はこれからである。
- 実用化に向けて、非臨床試験を突破していかなければならない(製造ラインは候補先と協議予定)。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・ナノ粒子の設計が完了	
現在	・システム: 6つの疾患で治療効果が実現 ・ゲル: 機械的強度の向上を実現	
2年後	・システム: 全臓器での薬物動態を解明 ・ゲル: 疾患治療効果の実現	JSTのSTART事業やAMEDの橋渡し事業へ応募し、研究資金獲得
4年後	・システム: 非臨床試験の実施・試験物の製造 ・ゲル: 特許の海外移行を完了し、対象疾患の決定と作用機序を解明	評価基礎データの提供 サンプル提供が実現
6年後	・システム: 臨床試験を開始 ・ゲル: 非臨床試験の実施・試験物の製造	AMEDの実用化事業へ応募し、研究資金を獲得

企業様への技術利用のお願い

- 本技術は医薬品のみならず、美容・化粧品などへも展開できる可能性があると考えており、医薬品以外の企業様にもライセンス利用をお願いしたい。
- ゲル化材料は、医薬品や医療機器としてだけでなく、広い意味での化成品・工業製品としての利用もお願いしたい。
- 業界、業種を問わず、共同研究開発に繋がれば幸いです。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術を基盤とした新しいシーズ開発も可能です。
- それぞれの用途に応じた高分子の分子設計の最適化も可能ですので、お気軽にご相談ください。
- また、合成や評価方法などの技術相談にも応じることができます。

本技術に関する知的財産権

1. システインナノ粒子

- 発明の名称 : ポリ(疎水化システイン)セグメントをブロックとして含む共重合体及びその治療用途
- 出願番号 : 特願2023-576809
- 出願人 : 国立大学法人 筑波大学
- 発明者 : 甲田優太、長崎幸夫、シャスニ バビータ、齊藤孝輔

2. インジェクタブルゲル

- 発明の名称 : ゲル製造用組成物およびその利用
- 出願番号 : 特願2024-169217
- 出願人 : 国立大学法人 筑波大学
- 発明者 : 甲田優太、長崎幸夫、坂上奨

お問い合わせ先

筑波大学 産学連携部
技術移転マネージャー

e-mail : event-sanren@un.tsukuba.ac.jp

Webサイトからのお問合せ：

https://www.sanrenhonbu.tsukuba.ac.jp/joint-research/for_company/

**ライセンス利用 / 共同研究 / 技術相談
関連研究の紹介 / 公開・非公開情報の提供 など**