



刺激応答性高分子の開発と医療分野への応用

バイオ医薬品・再生医療技術に応用される温度応答性高分子

蛭田勇樹 Yuki HIRUTA

温度応答性高分子は、温度変化によりその物理化学的特性を非連続的に変化させる。特に PNIPAAm は、高分子としての基礎研究から、様々な分野への応用研究が展開されている。本稿では温度応答性高分子の基礎から医療分野への応用例として、バイオ医薬品や細胞の分離技術、細胞の組織構築に利用されている研究例を概説する。

はじめに

刺激応答性高分子とは、外部環境の変化を刺激という情報として認識し、その性質や形状を変化させる高分子である。インテリジェントポリマー、スマートポリマーと呼ばれることもある。これまでに周辺環境の温度、pH、光、低酸素状態など様々な刺激に応答する高分子が開発されており、現在では、高分子の基礎研究に留まらず、医療、環境、エネルギー分野への応用研究も進んでいる。本稿では、刺激応答性高分子の中でも温度応答性高分子に着目し、その基礎とその特性を活かした医療分野への応用研究について最新の動向を紹介する。

温度応答性高分子の基礎

刺激応答性高分子の中でも、ポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAAm) に代表される温度応答性高分子は基礎から応用まで多くの研究が進められたきた。外部からの温度刺激に対し鋭敏に反応し、下限臨界溶解温度(Lower Critical Solution Temperature: LCST)で可逆的に相転移を起こす。LCST 以下の温度では高分子鎖のアミド基のような親水基と水分子との間にお

ひるた・ゆうき

慶應義塾大学理工学部 専任講師

〔経歴〕2013年慶應義塾大学大学院理工学研究科後期博士課程修了。博士(工学)。同年同大学薬学部助教、17年4月より現職。〔専門〕分析化学、機能性分子。〔趣味〕サイクリング、お散歩。
E-mail: hiruta@applc.keio.ac.jp

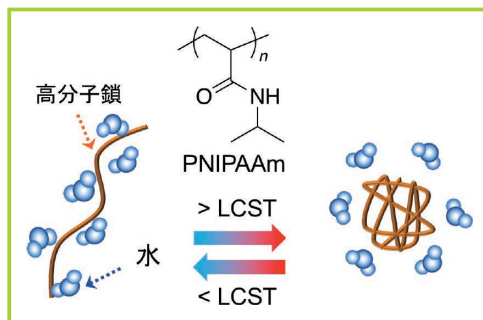


図1 PNIPAAmの構造式と温度変化に伴う相転移の模式図

いて水素結合が働き、高分子鎖が水和されている。これに対し LCST 以上の温度ではその水素結合が温度上昇により不安定化、脱水和が起こり、高分子鎖は収縮し、さらに疎水性相互作用によって高分子が会合して水に不溶となる(図1)^{1,2)}。すなわち、同じ化学構造を持っているにもかかわらず、外部温度に依存して不連続的に親水性・疎水性の特性が変化する。LCST は高分子鎖の水和しやすさ、すなわち高分子鎖中の親水基と疎水基のバランスを変えることで制御できる。共重合組成における親水性モノマーの割合を増やせば LCST は高温側にシフトし、疎水性モノマーの割合を増やせば低温側にシフトする³⁾。例えば、PNIPAAm は LCST が 32℃であり、共重合組成を変えることで、体温よりも高い温度にも低い温度にも制御できる。

PNIPAAmの医療分野への応用

上述してきたように温度応答性高分子は温度変化により自在に親水性・疎水性のスイッチングが可能であることから、生体物質との相互作用を温度によりコン

トロールできる。この性質を利用した分離・精製技術として温度応答性クロマトグラフィーが挙げられる⁴⁾。一般的なクロマトグラフィーでは、移動相の有機溶媒比率、塩濃度を変えることで溶出を制御するが、温度応答性クロマトグラフィーでは温度によって温度応答性高分子が修飾された固定相表面の性質を変化させ、温和な水系溶媒によって目的の物質と夾雑物を分離精製できる。精製法は、LCST以上にカラムを加温することで、疎水性相互作用により目的物質を保持し、カラムをLCST以下に冷却することで、保持していた目的物質を溶出させるというように非常に簡便である(図2a)。この技術を利用することで、抗体医薬品、さらには間葉系幹細胞の活性を維持したまま精製を可能としている⁵⁻⁸⁾。近年、バイオ医薬、特に抗体医薬を用いた治療や細胞を生体に移植する再生医療が注目を集めており、製造工程における精製技術への応用が期待される。

PNIPAAmの可逆的な相転移は、目的細胞の分離精製のみならず、細胞の組織構築(本稿では細胞シート作製法について言及)にも応用されている。細胞シートを作製するには、細胞を培養容器の接着面を覆いつ

くした状態になるまで増殖させ、シートとして剥がす必要がある。トリプシンなどのプロテアーゼを用いることで細胞を剥がすことが可能であるが、細胞外マトリックスを分解し、また細胞膜タンパク質に影響を与える可能性がある。それに対して、培養皿の表面にPNIPAAmを修飾した温度応答性細胞培養皿は、LCST以上(通常の細胞培養温度である37℃)では適度な疎水性を持つことで細胞が接着し、LCST未満に冷却すると培養皿表面が親水性に相転移することで細胞シートが剥離できる⁹⁾。この培養皿を用いると、膜タンパク質や細胞外マトリックスを分解することなく、細胞シートを作製することが可能となっている(図2b)。この技術を用いて作製された細胞シートの移植による再生医療の開発が進められている¹⁰⁾。

おわりに

以上、本稿では温度応答性高分子の基礎と医療分野への応用展開の例を紹介した。特にPNIPAAmを例にとり説明してきたが、LCST型の温度応答性高分子はPNIPAAmに限らず、そのほかの両親媒性高分子でも報告されている。近年では、より生体適合性を考え、生分解性高分子に温度応答性を付与した例もある。応用に関しても、ここで紹介した内容はごく一部であり、様々な興味深い応用例が報告されている。該当分野に関して、良くまとめられた総説や書籍が出版されているので、ぜひ参考にされたい。

- 1) M. Podewitz, Y. Wang, P. K. Quoika, J. R. Loeffler, M. Schauerl, K. R. Liedl, *J. Phys. Chem B* **2019**, *123*, 8838.
- 2) C. Wu, X. Wang, *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *80*, 4092.
- 3) Y. Hiruta, Y. Nagumo, Y. Suzuki, T. Funatsu, Y. Ishikawa, H. Kanazawa, *Colloids Surf., B* **2015**, *132*, 299.
- 4) K. Nagase, H. Kanazawa, *Anal. Chim. Acta* **2020**, *1138*, 191.
- 5) K. Okubo, K. Ikeda, A. Oaku, Y. Hiruta, K. Nagase, H. Kanazawa, *J. Chromatogr. A* **2018**, *1568*, 38.
- 6) K. Nagase, S. Ishii, K. Ikeda, S. Yamada, D. Ichikawa, A. M. Akimoto, Y. Hattori, H. Kanazawa, *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 11896.
- 7) D. Nomoto, K. Nagase, Y. Nakamura, H. Kanazawa, D. Citterio, Y. Hiruta, *Colloids Surf., B* **2021**, *205*, 111890.
- 8) K. Nagase, G. Edatsune, Y. Nagata, J. Matsuda, D. Ichikawa, S. Yamada, Y. Hattori, H. Kanazawa, *Biomater. Sci.* **2021**, *9*, 7054.
- 9) T. Shimizu, M. Yamato, A. Kikuchi, T. Okano, *Biomaterials* **2003**, *24*, 2309.
- 10) K. Nagase, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2021**, *295*, 102487.

© 2022 The Chemical Society of Japan

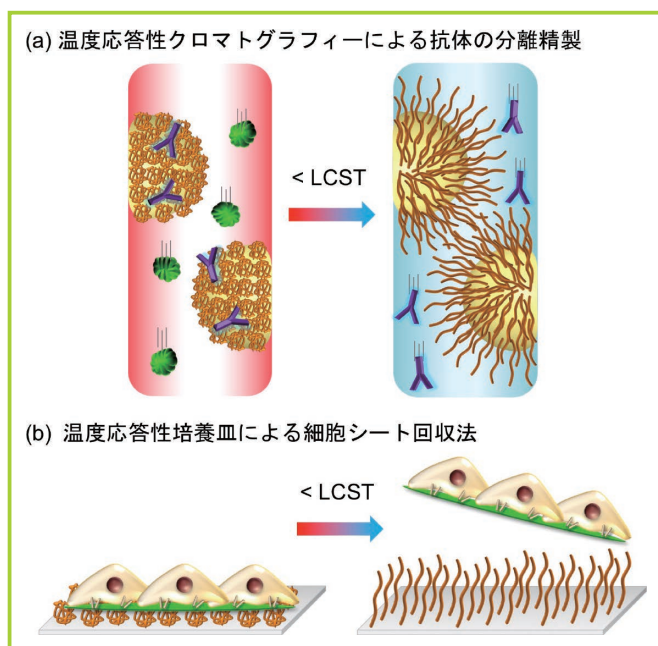


図2 PNIPAAmの医療分野への応用例模式図