

## 複合糖質のバイオマテリアルとしての医療応用の展望

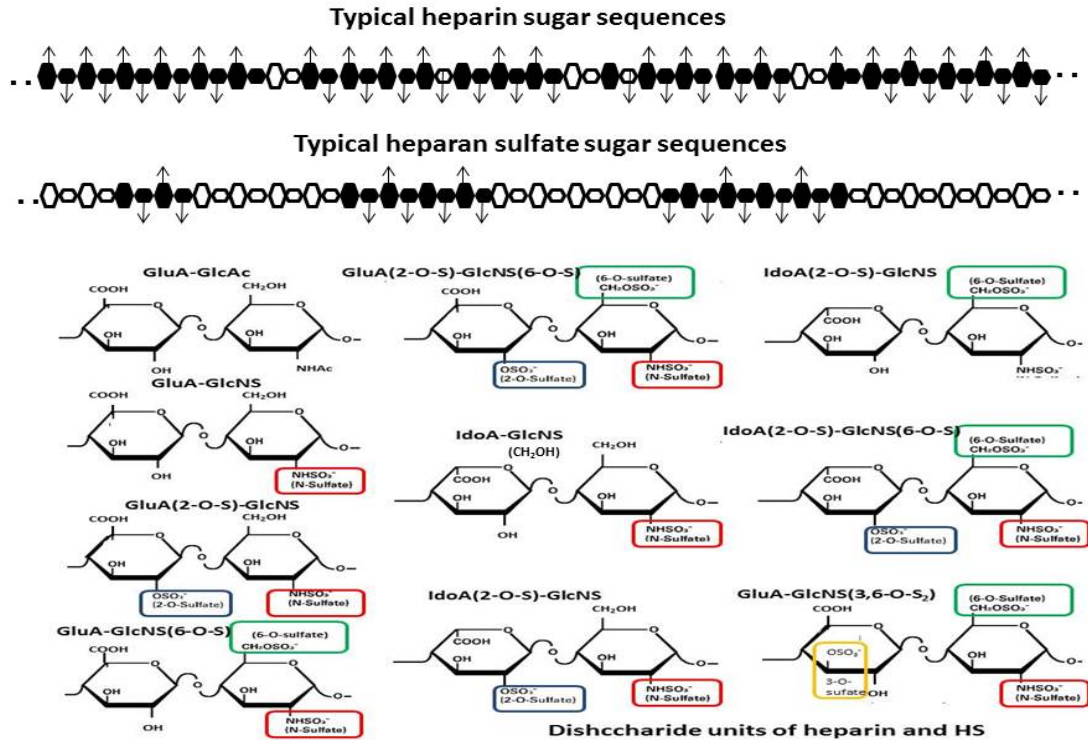
---

石原 雅之

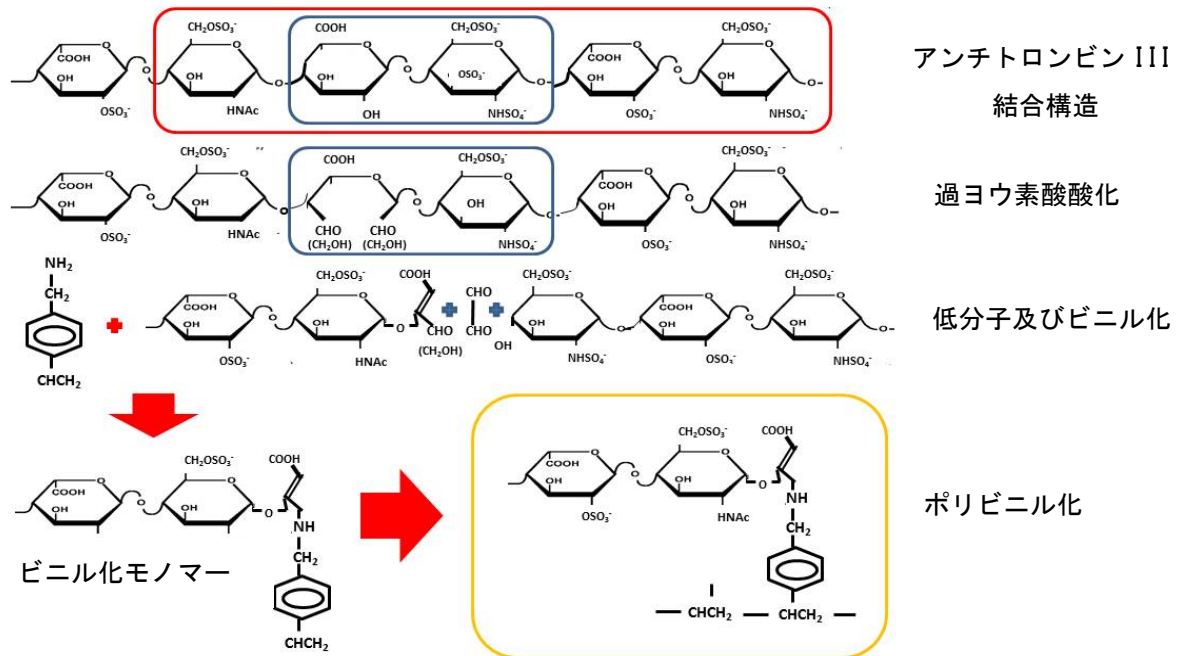
防衛医科大学校防衛医学研究センター 医療工学研究部門

ヘパリノイド（ヘパリン、低分子化ヘパリン、ヘパラン硫酸、ヘパリン様分子の総称）及びグルコサミノグリカン（GAG：ヒアルロン酸、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸等の総称）は、多様な構造を有する多糖鎖である。通常は複数のヘパリノイド及びGAG糖鎖がコアタンパク質に共有結合したプロテオグリカン（PG）としてクラスター化及び細胞表面や細胞外マトリックスの固定化されて存在している。ヘパリノイド/PG 或いはGAG/PGに関する基盤研究は、近年盛んに行われ大きく進歩しているものの、医療応用となると、ヘパリンやヒアルロン酸関連を除くと遅々として進んでいない現状がある。本講演では演者の専門領域であるヘパリノイドの医療応用の展望について、ポリビニル化低分子ヘパリン複合体（模擬プロテオグリカン）、ハイドロゲル複合体、マイクロ・ナノ粒子を例に概説する。

ヘパリンとヘパラン硫酸はウロン酸とグルコサミンを含んだ二糖単位の繰り返し構造からなっている。ウロン酸はカルボキシル基の立体配置により、D-グルクロン酸（GlcA）とL-イズロン酸（IdoA）とに区別され、IdoAの一部は2-O-硫酸基（IdoA(2-O-S)）を有する。グルコサミンはN-アセチル基（GlcNAc）或いはN-硫酸基（GlcNS）をもつ。GlcNSはC-6に硫酸基をもつものもある（GlcNS(6-O-S)）。これらに比べて含有量は低い、しばしば2-O-硫酸化グルクロン酸（GlcA(2-O-S)）および3-O-硫酸化GlcNS(6-O-S)（GlcNS(3,6-O-S<sub>2</sub>））が存在する。後者のGlcNS(3,6-O-S<sub>2</sub>）は、ヘパリンの血液抗凝固活性に不可欠な構成要素である。ヘパラン硫酸は、硫酸基やIdoAに富んだ高硫酸化クラスターを有しており、ヘパリンは糖鎖全体は硫酸基やIdoAに富んだ構造をしている。



線溶を含む血液抗凝固活性の他にヘパリノイドの生物学的活性は、各種増殖因子等サイトカイン、ケモカイン、酵素類、細胞外マトリックス等機能タンパク質との相互作用による活性制御に起因したものとされている。演者らは、様々な増殖因子と特異的に相互作用するヘパリノイドの共通構造を探索した結果、ヘパリノイドのなかでイズロン酸と硫酸基に富んだ IdoA(2-O-S)-GlcNS(6-O-S) の 2 糖体構造による 6-12 糖鎖のクラスタードメインが必要であることを明らかにしている。この知見を基にして、我々はヘパリンを過ヨウ素酸酸化・低分子することで、IdoA(2-O-S)-GlcNS(6-O-S) の 2 糖体を約 80% 含んだ分子量 3000-6000 Da の血液抗凝固活性のない低分化ヘパリノイド (IO<sub>4</sub>-LMW-heparin) を調製した。さらに IO<sub>4</sub>-LMW-heparin をポリスチレンコアに結合させた IO<sub>4</sub>-LMW-heparin-carrying polystyrene (NAC-HCPS) を模擬ヘパリノイドプロテオグリカンとして調製した。さらに、コンドロイチン硫酸-carrying polystyrene (CSCPS) も調製済である。



NAC-HCPS（平均分子量 1500,000 Da）は、凍結乾燥後溶解すると強いマイナスの表面電荷をもつ約 200 nm のナノ粒子として存在し、静脈注射で強い癌成長・転移抑制活性及び血管新生抑制活性が観察されている。

他方、ヘパリノイドのような強いマイナス電荷を有する高分子はキトサンやプロタミンのようなプラス電荷を有する高分子と反応し多電荷高分子複合体を形成し、不溶性ハイドロゲルやマイクロ・ナノ粒子とすることが可能である。このハイドロゲルは、*in vivo* でサイトカイン等機能性高分子の担体としてヘパリノイド単独では決して観察されない創傷治癒促進に有効な薬理活性が観察されている。また、マイクロ・ナノ粒子は、サイトカインのキャリアーとして、有効で安全な医療応用が検討されている。一部はすでに、医師主導臨床実験を終了し、その効果を確認している。GAG/PG、ヘパリノイドの医療応用は、生体材料の技術を取り込むことによって、その可能性が大きく広がるものと考えられる。