

## 2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	薬物の血液－脳関門の通過を可能にする超分子ヒドロゲルの開発
キーワード	① 薬物送達システム、② 血液－脳関門、③ 超分子ヒドロゲル

### 研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	キムラ シンヤ 木村 真也
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	明治薬科大学・薬学部・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	明治薬科大学・薬学部・助教
プロフィール	明治薬科大学を卒業後、千葉大学薬学研究院 修士課程、博士課程に進学した。博士課程を中退し、現所属の明治薬科大学に助手として着任した。この間、一貫して天然有機化合物の全合成研究に従事し、千葉大学にて論文博士号（薬科学）を取得した。その後、助教に昇進し、現在に至る。最近では、新たな研究領域として、超分子化学に関する研究に着手し、機能性材料の開発を行っている。

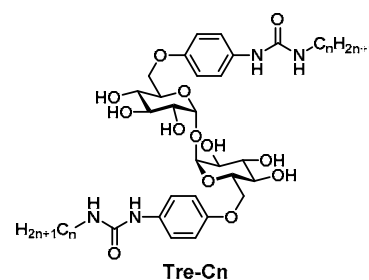
### 1. 研究の概要

中枢神経疾患の治療薬開発は、血液脳関門 (BBB) の存在により困難である。BBB は中枢神経系の恒常性の維持に重要な役割を果たしているが、同時に中枢神経系への薬物の流入を制限してしまう。これを克服するためには、BBB を通過できる効率的な薬物送達システム (DDS) を開発する必要がある。本研究では、新たな DDS 基材として超分子ヒドロゲルに注目した。超分子ヒドロゲルは、低分子ヒドロゲル化剤と呼ばれる低分子化合物が非共有結合を駆動力に自己集合することで形成する。その優れた設計性から、低分子ヒドロゲル化剤の精密な分子設計により、望みの物性・機能を超分子ヒドロゲルに付与することが可能である。本研究では、トレハロースを基盤とする  $C_2$  対称のキラルな両親媒性分子を設計し、そのゲル化能や機能を評価した。

### 2. 研究の動機、目的

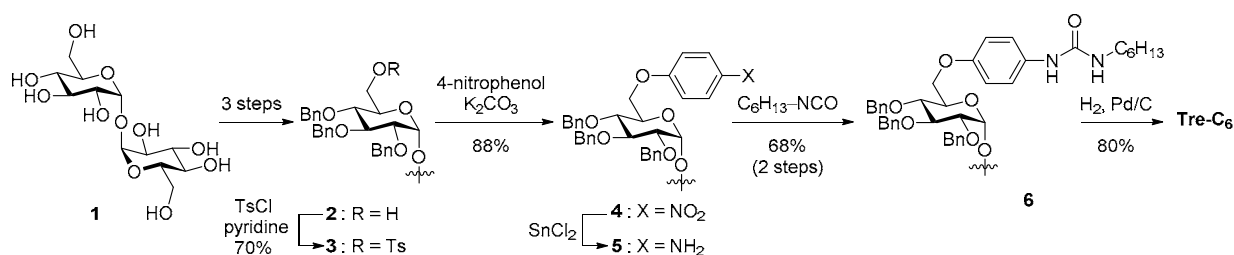
中枢神経疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など、神経細胞の様々な退行性変化を特徴とする重要な疾患が存在するが、多くの場合、本疾患群では根本治療法が確立されていない。中枢神経疾患の治療法の開発が困難な原因の1つとして、血液から脳への物質輸送を厳密に制御するバリア機構である、血液－脳関門 (BBB) の存在が挙げられる。BBB を構成する脳内微小血管内皮細胞は、細胞間隙に強固な密着結合を形成することで、分子の細胞間隙の通過を著しく制限している。また、トランスポーターや受容体を発現することで、脳が必要とする栄養分 (グルコースのような糖など) を選択的に取り込む一方で、外来の化合物を排出し、物質の選択的透過を行っている。本機構により、BBB は外敵から脳を守ると同時に、薬物の脳への移行を妨げてしまう。その結果、中枢神経疾患の治療薬開発では、患部での薬効に加えて、薬物の中枢移行性を考慮する必要が生じ、新薬の開発はより一層困難となる。このような背景から、中枢神経疾患の治療薬開発において、薬物の中枢移行性の問題を克服できる薬物送達システム (DDS) の開発が切望されている。

著者は新たな BBB 通過型 DDS の基材として超分子ヒドロゲルに着目した。超分子ヒドロゲルは、低分子ヒドロゲル化剤と呼ばれる低分子化合物が、非共有結合を駆動力に自己集合して形成する次世代機能性材料である。構成単位が低分子化合物であるため、設計性に優れており、低分子ヒドロゲル化剤の精密な分子設計により、望みの物性・機能を超分子ヒドロゲルに付与することが可能である。このような特徴から、超分子ヒドロゲルは疾病治療や再生医療をはじめとする生命科学分野への応用が検討されている。そこで、著者は超分子ヒドロゲルの優れた設計性を利用して、BBB 通過型 DDS の基材を開発することとした。本研究では、糖の一種であるトレハロースを基盤とする  $C_2$  対称のキラルな両親媒性分子 **Tre-Cn** をデザインし、そのゲル化能や機能を評価した。



### 3. 研究の結果

近年では様々な低分子ゲル化剤が開発されているものの、その明確な分子設計指針は確立されておらず、低分子ゲル化剤の設計は未だチャレンジングな研究課題である。そこで本研究期間では、アルキル基の長さを変更した **Tre-Cn** の系統的な合成と、そのゲル化能の評価に焦点を当て、研究を行った。本研究で確立した **Tre-C6** の合成経路を以下に示す。既報に基づき、市販のトレハロース **1** を出発原料として、既知の誘導体 **2** を 3 段階で合成した。**2** の第一級水酸基を *p*-トルエンスルホニル (Ts) 化した後、 $S_N2$  反応により 4-ニトロフェノールを導入した。続いて、ニトロ基を塩化スズで選択的に還元し、生じたアミノ基とヘキシルイソシアネートを反応させ、ウレイド基を形成した。最後にベンジル (Bn) 基を脱保護して、**Tre-C6** を得た。先行研究において、アルキル基の長さを調整することでゲル化能を調整できることが明らかになっているため、**Tre-C6** の合成経路に基づき、アルキル基の長さを変更した計 5 種類の誘導体を合成した。



続いて、合成した各種誘導体が低分子ゲル化剤として機能するかどうかを調査するため、ゲル化実験を行った。ここでは、水や極性・非極性の有機溶媒など、計 20 種の溶媒を用いた。その結果、**Tre-Cn** はアルコール溶媒を選択的にゲル化できることが明らかになった。また、**Tre-Cn** のアルキル基の長さはゲル化能に大きく影響し、合成した 5 種の誘導体の中では、**Tre-C6** が最も良好なゲル化能を示すことがわかった。今後、**Tre-C6** を用いた薬物の BBB 通過能について詳細に検討していく。

以上の研究成果により、以下の謝辞入り論文を公表した。

Shinya Kimura, Tomoki Komiyama, Tatsuki Masuzawa, Masashi Yokoya, Takanori Oyoshi, Masamichi Yamanaka, Bovine Serum Albumin Hydrogel Formation: pH Dependence and Rheological Analyses, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2023**, *71*, 229–233.

Shinya Kimura, Masamichi Yamanaka, Metal Ion-assisted Supramolecular Gelation, *Pure and Applied Chemistry*, doi.org/10.1515/pac-2022-1210.

Masashi Yokoya, Ryo Fujimoto, Tomoki Kato, Taku Hashimoto, Shinya Kimura, Naoki Saito, Masamichi Yamanaka, Simple Strategy for Benzo[*g*]chromene Synthesis via a Photochemical Intramolecular Cyclization Reaction, doi.org/10.1021/acs.joc.3c00598.

#### 4. 研究者としてのこれからの展望

現在、著者は超分子化学に関する研究を行っています。超分子は、複数の分子が比較的弱い分子間相互作用で会合し、高秩序の分子集合体を構築することで、もとの分子にはない機能を発揮するものを指します。生体は超分子の宝庫であり、超分子の究極の例として、DNAの二重らせんなどを挙げることができますが、著者は生体が超分子的な相互作用を巧みに操ることで生命活動を維持している点に大変魅力を感じます。現在、著者は超分子ゲルを対象として研究を展開しています。中期的には、超分子ゲルの形成機構の解明に挑むとともに、古典的な高分子ゲルとは一線を画す機能性材料を開発し、医薬分野への応用に尽力したいと考えています。これらの研究は、将来的に生命現象の解明や生体に匹敵する機能性材料の開発につながることを信じています。また、研究に取り組む中で、予想もしていなかった現象に出会うことがあります。未知の現象との出会いはとても刺激的ですが、どうしてそのような現象が起きたかを解明するのは並大抵のことではありません。所属研究室のメンバーや共同研究者に本当によく恵まれ、日々のディスカッションを通じて、未知の現象の解明に少しずつ近づくとともに、科学者として成長させて頂いています。恵まれた環境への感謝を忘れることなく、研究に邁進します。

#### 5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は日本私立学校振興・共済事業団 若手研究者奨励金に採択して下さい、誠に有り難うございます。中枢への薬物送達システムを実現するための新たな基材の開発ということで、非常に挑戦的な研究課題だと考えておりましたが、ご支援頂き、大変励みになりました。本奨励金のご支援のもと、貴重な研究成果を得ることができ、3報の論文を公表することができました。引き続き、中枢への薬物送達システムの実現に向けて、研究に尽力いたします。また、本研究の過程で、**Tre-C6** が溶媒のキラリティを認識するという興味深い現象を見出すことができました。このような性質は、キラル医薬品合成における光学分割へ応用することが可能だと考えられます。この知見をもとに、すでに新たな研究テーマを開始することもできています。以上のように、本奨励金のご支援により、多くの研究成果を得ることができました。心より感謝申し上げます。

