

GAG/プロタミンナノ粒子の医療応用 The medical application of GAG/protamine nanoparticles

中村 伸吾

防衛医科大学校研究センター

National Defense Medical College Research Institute

再生医学の研究分野では、幹細胞や増殖因子などを利用した研究が盛んに進められている。その際に往々にして生じる問題が、生体内へ導入したこれらの因子が当該箇所に留まることが出来ずに分散したり、或いは定着出来ずに消えてしまい、その効果を発揮出来ないという事である。この問題を解決するための一つの手法として、シートや微粒子の形状に代表される生体材料を使用する方法が良く知られている。我々は、グリコサミノグリカンに属する汎用医薬品である低分子化ヘパリン（一般名：ダルテパリン、商品名：フラグミンなど）をその拮抗剤であるプロタミンと混和することで、種々の増殖因子を担持して除放することの出来るナノサイズの微粒子（low-molecular-weight heparin/protamine particles; LHPPs）を簡単に合成できることを見出した。この LHPPs を構成する低分子化ヘパリンは、ヘパリンが持つ出血という危険な副作用が軽減されている一方で、種々のヘパリン結合性の増殖因子と結合してその生理活性を高める。即ち、この LHPPs はヘパリン結合性の増殖因子を局所投与する際に役立つ生体材料になるものと期待できた。実際の実験からは、この LHPPs が塩基性線維芽細胞増殖因子（FGF-2）などの増殖因子における生理活性の活性半減期を延長させたり、不活化要因から保護したりすることを確認している。また、様々な増殖因子やサイトカインなどの有効物質を含有していることからその利用に注目が集まっている多血小板血漿（PRP）を用いた検討によって、PRP と LHPPs の組み合わせが効果的な虚血改善をもたらすことを確認し、その有用性に期待を寄せている。LHPPs はナノサイズの微粒子である事から適当な媒体に分散させた場合でも粘性が低く、極細針を装着したシリンジでも容易に取り扱うことのできる優れた操作性を有している。何よ

り、臨床使用されている医薬品のみで構成されている生体材料であることから、早期の医療応用が期待できる。この他にも、LHPPs の細胞に対するキャリア効果なども確認しており、静脈注射への適用、経皮を介した皮膚浸透剤なども視野に入れた医療応用の可能性を模索している。本フォーラムでは、これまでに得られた LHPPs に関する知見に基づく GAG/プロタミンナノ粒子の医療応用の可能性を紹介したい。