

# 分岐型オリゴグリセロール修飾法による医薬品の水溶性化および薬効改善

育成研究：JSTイノベーションサテライト徳島 平成20年度採択課題  
「分岐型オリゴグリセロール修飾法による医薬品の水溶性化および薬効改善」

代表研究者：〔徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授 根本尚夫〕



## ■ 研究概要

我々は枝分れ型グリセロール（BGL）を独自に開発後、それらを用いた共有結合化学修飾法により医薬品の水溶性・消化管吸収性・熱的安定性・疾患細胞集積性等の向上、生体内分解抑制などを明らかにしてきた。本研究では、BGL修飾剤と難水溶性薬剤のBGL化修飾体の実用的製造法開発とその薬効評価を行った。

## ■ 研究内容、研究成果

対称分岐型オリゴグリセロール（BGL）は研究代表者が独自に開発したエーテル結合型分子であり、不斉炭素が無く分子量の単一のため、高度な純度を要求される医薬品の修飾剤として基本的に最適な性質を有している。また分子ユニットが安全なグリセリンで構成される。加えて、結合箇所から末広がり形状となるため、鎖状構造のエーテル群に比べ、薬効を発揮する箇所を無為に塞がずに高い水溶性を発揮する。これらの点は他のエーテルオリゴマーたるポリエチレングリコールや鎖状型オリゴグリセロールとは一線を画する。近年、多数市販化された難水溶性医薬品は、低消化管吸収性、食後厳守服用、投与時のアレルギー性溶剤必須等の問題点を抱えており、これらをBGLによって高効率に水溶性化して薬効の改善を行うことを目的として研究を開始した。

・BGLそのものの製造を大量（> 1～2 kg）に行える製法を確立し特許出願した。この成果で大手試薬会社による3種類の化合物の製造と販売が開始された。

<http://www.tokyokasei.co.jp/catalog/G0391.html>

<http://www.tokyokasei.co.jp/catalog/B3905.html>

<http://www.tokyokasei.co.jp/catalog/A2474.html>

・共同研究先の大塚製薬株式会社で販売されているプロブコールをBGL化した誘導体を十数種類合成することに成功した。そのうちの2～3種類は5～15 g程度の量に至った。

・上記誘導体は水溶性が向上した事はもちろん、水溶液中での高い抗酸化作用や、高脂肪食負荷マウスにおいて著しい耐糖能改善作用を発揮する事がわかった。

・難水溶性抗癌剤パクリタキセルのBGL化も行い、5種類の新規誘導体の合成に成功した。それらは動物実験により延命と癌組織の縮小が観測され、パクリタキセルの抗腫瘍効果を損なうことなく水溶性誘導体化が出来た事を示した。この内容を特許出願した。

## ■ 今後の展開、将来の展望

BGLによる水溶性化の高い将来性を期待されBGL化試薬が市販化に至った。多くの大学・企業の研究者がBGLを利用して、優れた性能の新規な分子が生み出される事が大いに期待される。BGLの利用は医薬品に限定されるものではなく、様々な分野の化学製品に適用され、ユニークな製品が生み出される事を希望する。以上述べたように、この研究は特定の共同研究先を絞るものではなく、広い間口で対応する事が発展の鍵と言える。そのための基盤をこの育成研究で進めることが出来た事は大きな成果と考えられる。

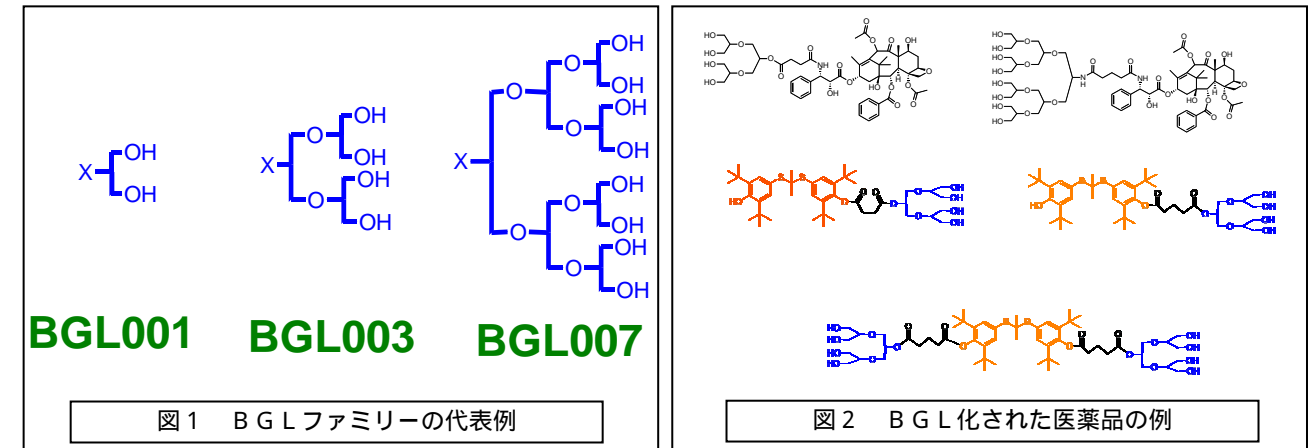


図1 BGLファミリーの代表例

図2 BGL化された医薬品の例

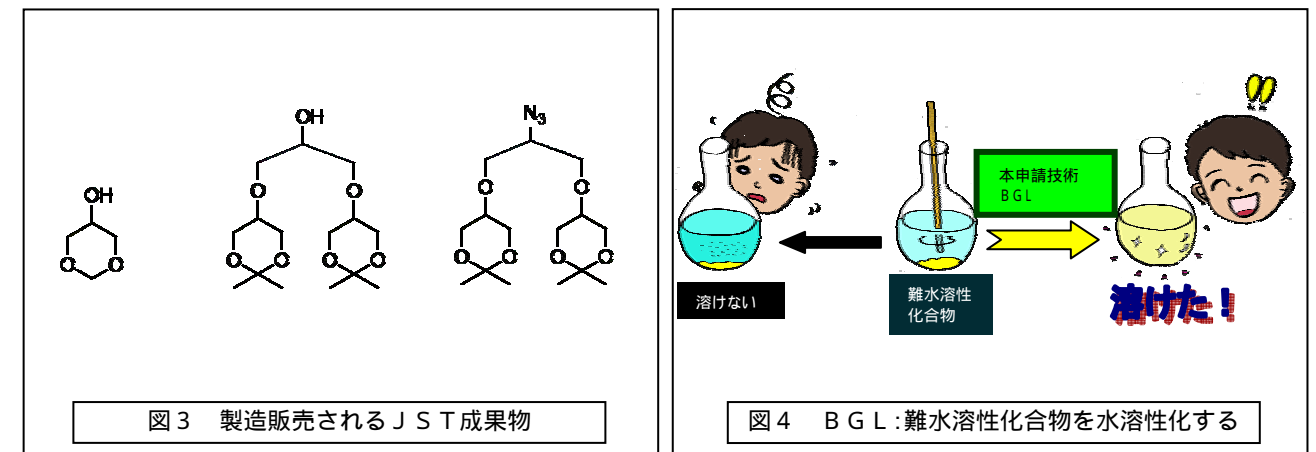


図3 製造販売されるJST成果物

図4 BGL:難水溶性化合物を水溶性化する

## ■ 研究体制

- ◆ 代表研究者  
徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授 根本尚夫
- ◆ 研究者  
土屋浩一郎（徳島大学） 服部初彦（徳島大学） 宮本理人（徳島大学）
- ◆ 共同研究機関  
大塚製薬株式会社

## ■ 研究期間

平成21年4月 ～ 平成24年3月