



Active agingを支援するバイオメディカル工学の研究拠点
—福島県の震災復興に貢献する医工連携研究—

DDS医薬の創製

研究背景と目的

近い将来迎えるであろう超高齢化社会では、健康寿命を延伸することが重要な課題である。そのためには、健康管理/疾病予防はもちろん疾病発症後でも患者の生活の質を向上させる必要がある。薬物療法の一つであるドラッグデリバリーシステム(DDS)の技術を利用すると、体内の病変部位にのみ薬物を届け副作用を軽減させたり、一度の投与で薬効を長期間持続させ入院の回避や通院頻度の低下を可能にする。本研究では、工学的見地から「患者にやさしいDDS医薬品」の開発を試みた。

肝硬変治療のためのナノ粒子製剤

肝星細胞は、肝炎が慢性化すると活性化され過剰にコラーゲン線維を産生する。その結果、肝臓が線維化され肝硬変へと進行する。抗線維化効果を示す薬物としてセレコキシブがあるが、全身に分布してしまい肝星細胞にのみ集積させることはできない。そこで、肝星細胞へ特異的に薬物を運搬できるナノ粒子型DDS製剤の開発を試みた。作製したナノ粒子は、in vitroにて肝星細胞に特異的に取り込まれ、セレコキシブを放出しコラーゲン産生を抑制することができた。

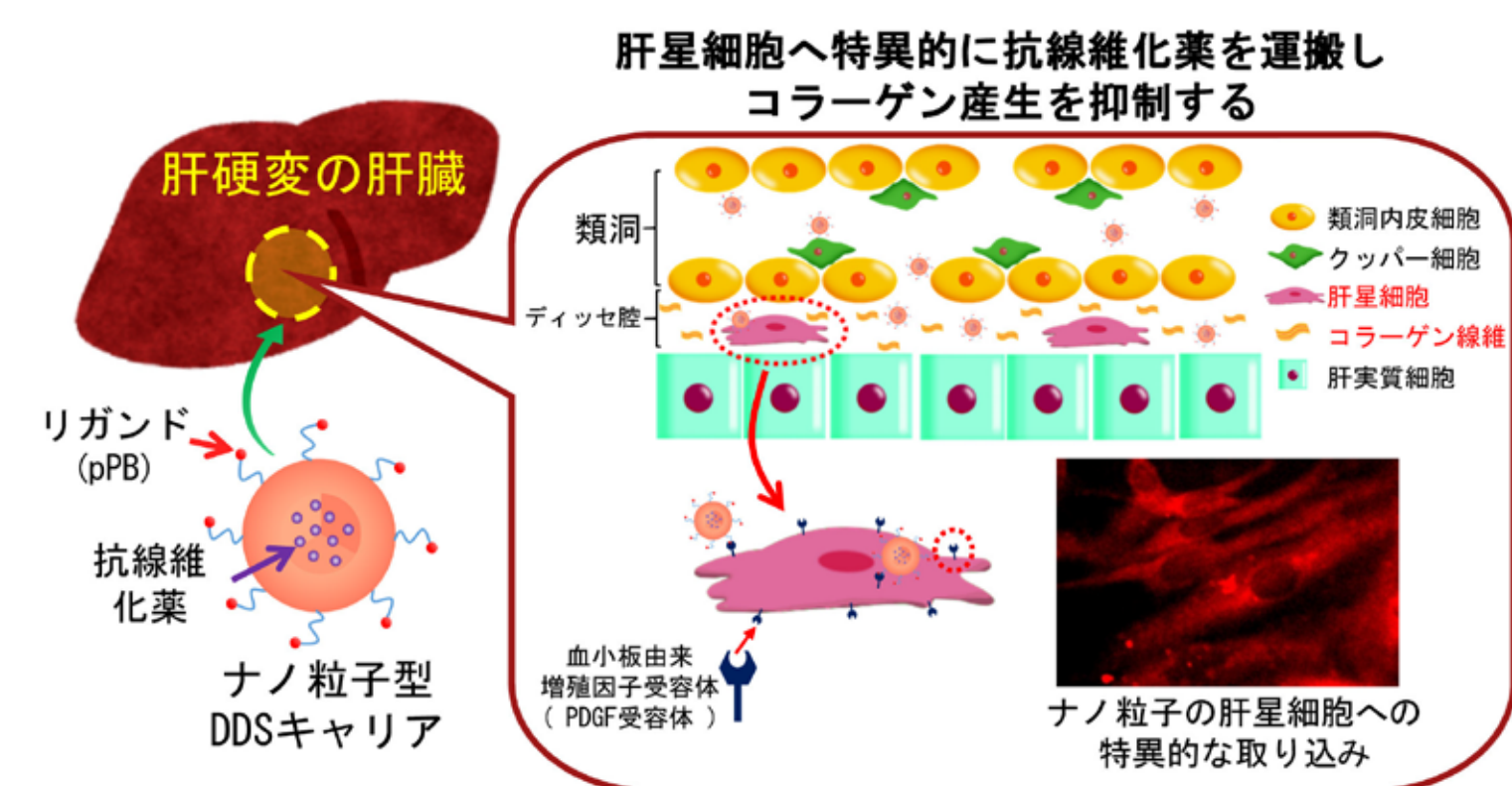


図1 肝星細胞への抗線維化薬の特異的送達

肝星細胞に発現している血小板由来増殖因子受容体(PDGF受容体)のリガンド分子である環状ペプチド(pPB)をナノ粒子の表面に修飾した。また、ナノ粒子のコア部に生分解性高分子を用い長期薬効持続のための薬物徐放機能を付与した。このナノ粒子はTWNT-1細胞(ヒト不死化肝星細胞株)に顕著に取り込まれた。さらに、TWNT-1細胞のコラーゲン産生を阻害できることもわかり、副作用を低減した肝硬変治療薬としての応用が期待される。

ホスファチジルコリンを化学修飾したタンパク質製剤

タンパク質を有効成分とするバイオ医薬品の中には、遺伝子工学的あるいは化学的な修飾を施したものも存在する。現在、ホスファチジルコリン(PC)を修飾剤としたスーパーオキシジスムターゼ(SOD)製剤が研究開発されている。このPC化したSOD(PC-SOD)では、細胞親和性と血中滞留性が増大し、活性酸素の過剰発現を起因とする様々な疾患モデル動物で薬効が高まることが報告されている。本研究では、PC-SODの生体成分との相互作用やin vitroでの活性酸素消去能を検討した。

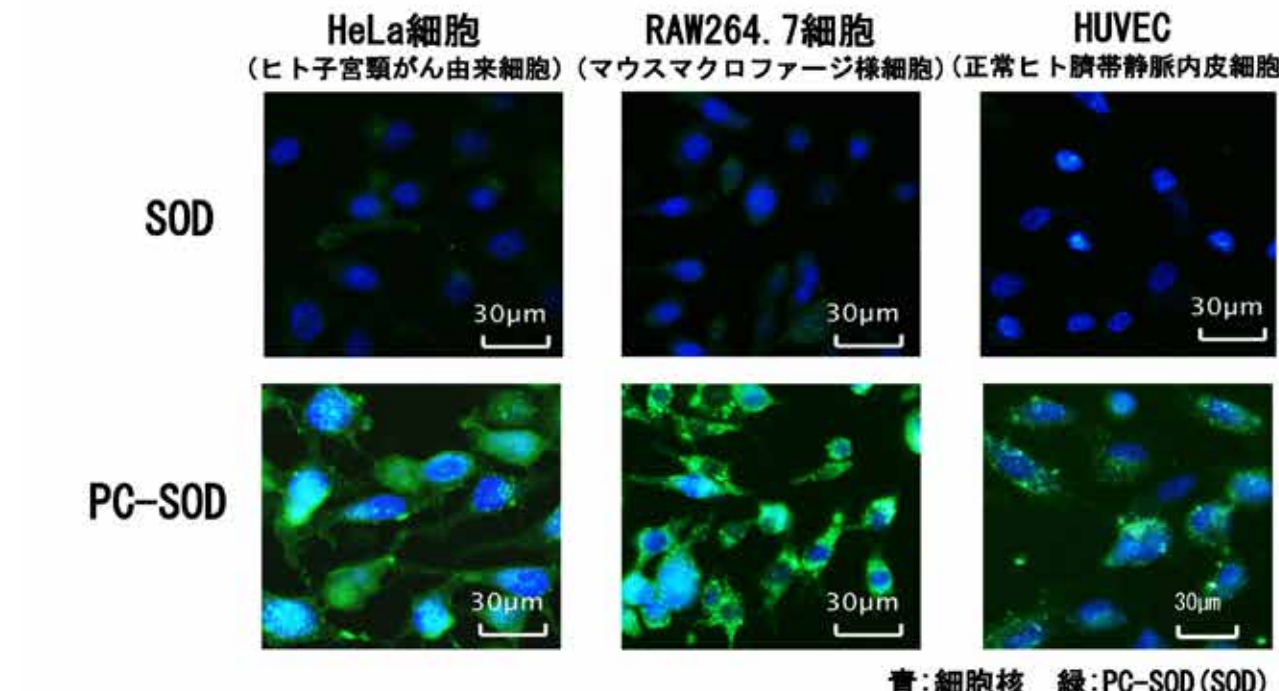


図2 様々な細胞へのPC-SODの取り込み

活性エステルを有するPC誘導体をSODと反応させPC-SODをえた。PC-SODはSODより細胞に顕著に取り込まれ、その経路が脂質ラフトを介したエンドサイトーシスであることがわかった。PC-SODのO₂^{•-}消去能を解析したところ、PC-SODはSODの約17%の消去能しかなかった。一方、HL-60細胞(ヒト前骨髄性白血病由来細胞株)が細胞外に産生するO₂^{•-}の定量を行ったところ、PC-SODではSODより高いO₂^{•-}消去能を示した。これは、細胞表面に結合したPC-SODがO₂^{•-}を消去する役割を担ったためと考えられる。

慢性動脈閉塞症治療のための脂質ナノ粒子製剤

リピッドエマルジョンとは、大豆油をレシチンで乳化した脂肪微粒子であり、血管拡張作用のあるプロスタグランジンE1(PGE1)のキャリアとして既に慢性動脈閉塞症治療で臨床利用されている。しかし、リピッドエマルジョンを血中投与すると、直ちにPGE1が油相から遊離し活性が失われてしまう。そこで本研究では、血中に長く滞留しリピッドエマルジョンよりもゆっくりと薬物を放出できる新しい脂質ナノ粒子の開発をおこなった。

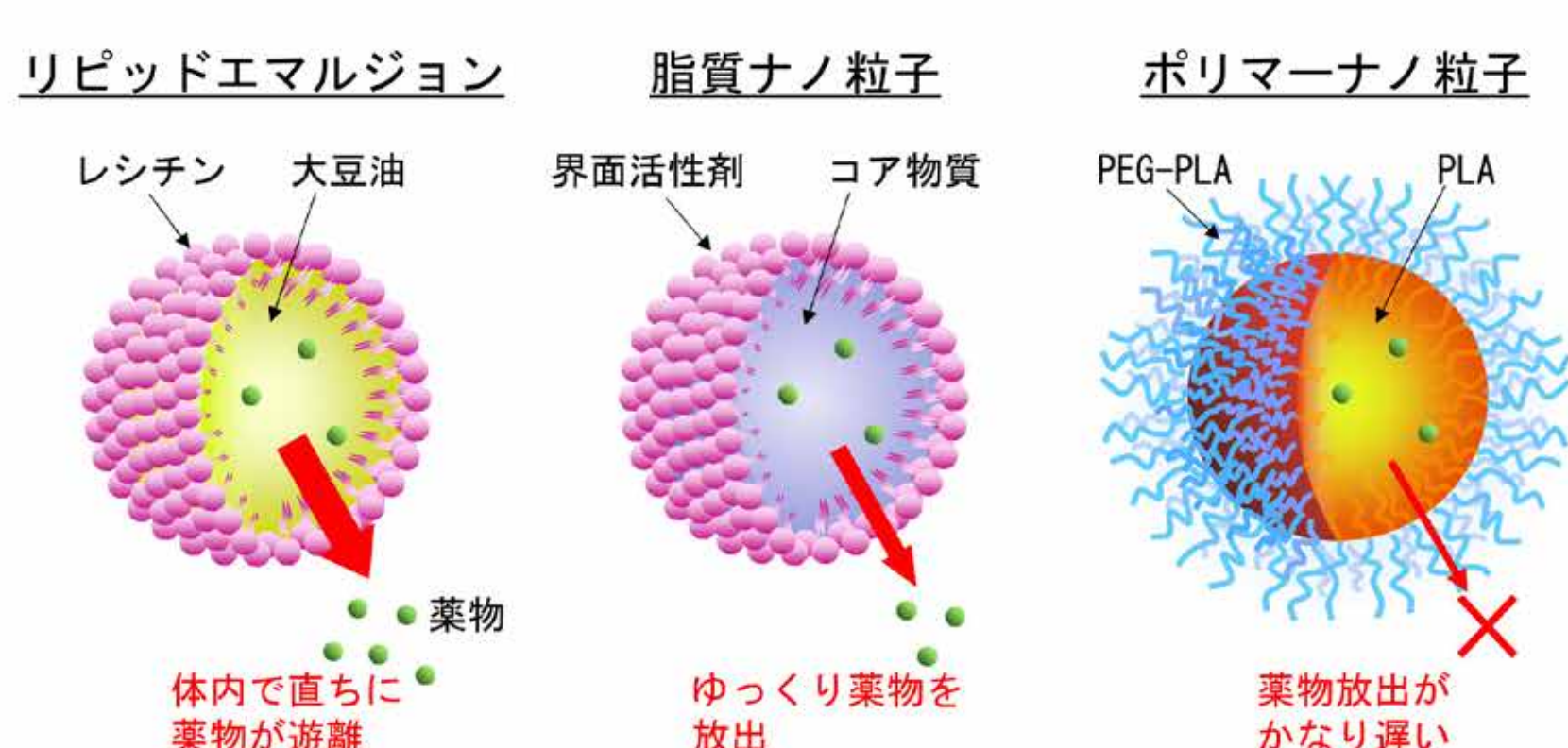


図3 様々な薬物放出速度の粒子製剤

ナノ粒子は、薬物としてPGE1のプロドラッグのAS013を用い、溶媒除去法により調製した。トリラウリン、大豆油、ポリ乳酸(PLA)の3種のコア物質あるいはそれらを組み合わせてナノ粒子を調製し、50%血清中での薬物担持安定性を評価した。その結果、約20%のPLAを大豆油と混合したナノ粒子が、リピッドエマルジョンより高い薬物担持安定性を示した。さらに、このナノ粒子をラットに静脈注射すると、リピッドエマルジョンより高い血中滞留性を示すことが明らかになった。

遺伝子治療のための機能性ポリ乳酸ナノ粒子

遺伝子治療実現のため、ポリエチレングリコール(PEG)鎖を被覆した核酸キャリアが開発されている。このキャリアは、腫瘍組織などに集積しやすくなる反面、細胞内へは移行しにくくなってしまふ。一方、エンドサイトーシスで細胞に取り込まれたキャリアは、エンドソームを脱出し細胞質内に核酸を運搬しなければならない。本研究では、核酸キャリアのこれらの課題つまり「PEGシレンマ」と「エンドソーム脱出」を克服すべく、PLAからなる機能性ナノ粒子の調製を試みた。

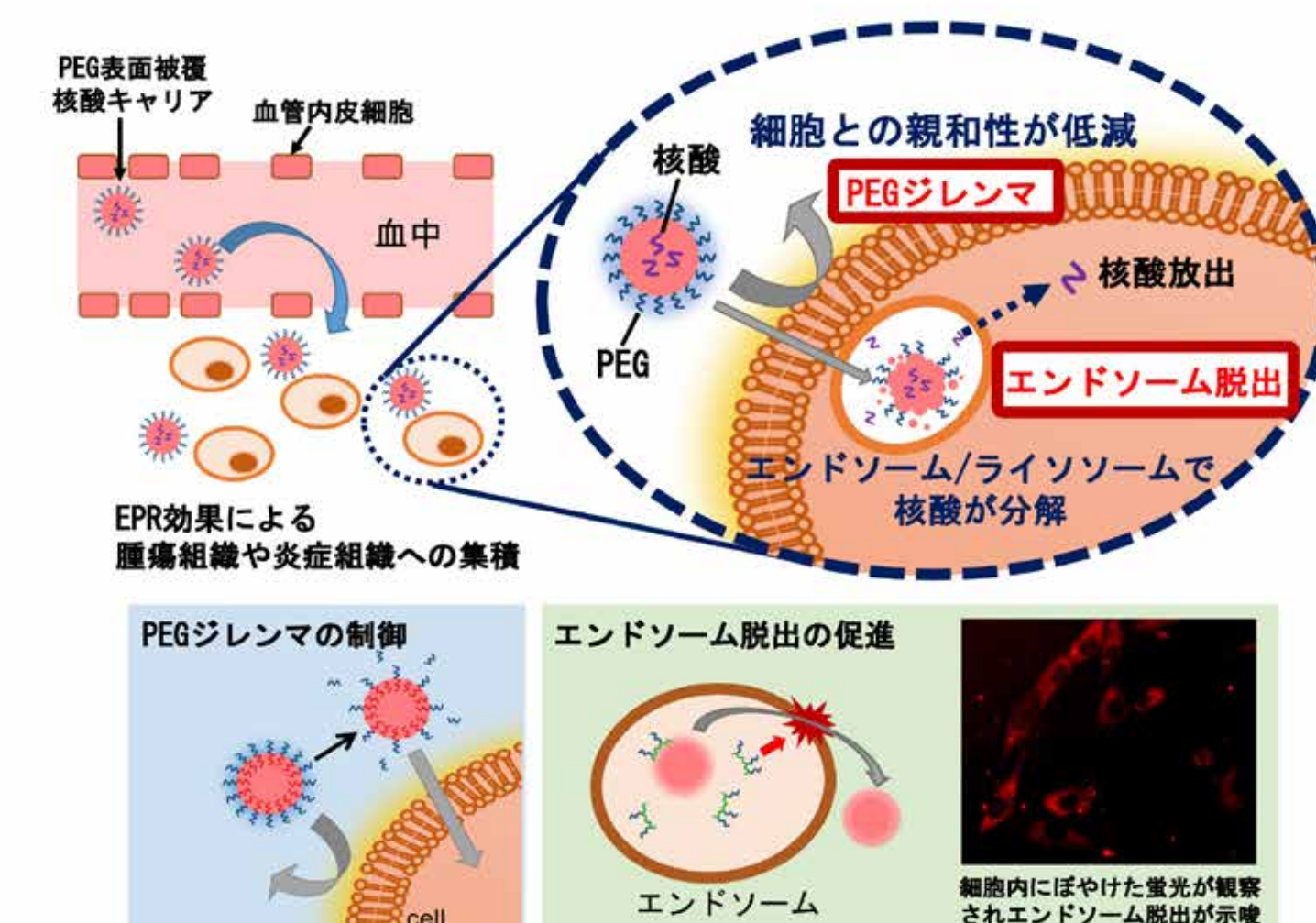


図4 遺伝子治療の課題

ナノ粒子の細胞への取り込みを観察したところ、PEG含量が多いナノ粒子ほど取り込みは減少した。また、あらかじめナノ粒子をインキュベートすると取り込みが増大した。これはPEG鎖が粒子表面から遊離したためであり、ナノ粒子の細胞への結合性を制御できることがわかった。一方、PEGとポリグルタミン酸のグラフト共重合体を修飾したナノ粒子では、その共重合体がナノ粒子から遊離しエンドソーム膜を破壊できることが明らかになった。