異分野連携によるリポソーム製剤の開発

静岡県立大学 薬学部 医薬生命化学分野

浅井知浩

Development of liposomal drugs by interdisciplinary collaboration

Tomohiro Asai

Department of Medical Biochemistry, University of Shizuoka School of Pharmaceutical Sciences

1997年3月に静岡県立大学薬学部を卒業。

2002年3月に静岡県立大学大学院薬学研究科博士後期課程を修了し、博士(薬学)の学位を取得(指導教員：奥直人教授)。

1999年4月から2002年3月まで日本学術振興会特別研究員 DC1。

2002年4月から2004年1月まで三菱ウェルファーマ(株)製薬研究所にて研究職に従事。

2004年2月に静岡県立大学薬学部医薬生命化学研究室(奥直人教授)に講師として着任、2013年4月より同准教授(現職)。その間、2011年7月から2012年6月まで米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校薬学部 Biomedical Engineering 研究室(Leaf Huang 教授)に Visiting Scholar として研究留学。

2011年3月に日本薬学会奨励賞を受賞。日本 DDS 学会評議員。主な研究テーマはリポソームを用いた薬物・核酸デリバリー。

(あさい ともひろ)

はじめに

筆者は、学部4年生のときに、リポソーム DDS の研究に出会い、創薬における DDS 研究に大きな可能性と魅力を感じるようになった。当時からおよそ18年間、筆者はリポソームをはじめとする脂質ナノ粒子を用いた DDS に関する研究を一貫して行ってきた。抗がん剤、血管新生阻害剤、あるいは RNA 干渉剤などを DDS 製剤化し、主にがん治療研究への応用を図ってきた。筆者の目標の1つは自身が手がけた DDS 研究の成果が臨床応用に結実することであるが、その思いは年月が積み重なるほどに強くなっているように思う。そして、DDS 製剤の臨床展開にあたっては、異分野連携や産官学連携などによる専門知識の結集が欠かせないものと痛感している。近年、筆者らは多種多様な疾患へのリポソーム DDS の応用を目指して異分野連携による共同研究を展開しており(図1)、本稿ではその最近の研究成果について紹介したい。

全身投与型 siRNA 製剤の開発

筆者らは siRNA デリバリーに特化した非ウイルスベクターを設計することを目的とし、新規に合成したさまざまなポリカチオン脂質誘導体をリポソーム化し、ベクターの主成分として適す誘導体を探索した。これらの誘導体は、名古屋工業

大学・出羽毅久博士らとの共同研究によって設計・合成したものを用いた。遺伝子サイレンシング効果を主な指標にしてベクターのスクリーニングを実施したところ、dicetyl phosphate-tetraethylenepentamine を主成分として含みリポソームに高い導入活性を見いだした。次に、長期血中滞留性を付与するためのポリエチレングリコール修飾ならびに腫瘍への選択性を付与するためのペプチド修飾を施した全身投与型ナノ粒子を調製し、マウスを用いて腫瘍への siRNA デリバリーについて検討した。この際、筆者らはコレステロール修飾 siRNA を用いることで、全身投与型ナノ粒子が安定化することを見出し、siRNA 全身投与時の長期血中滞留性と優れた腫瘍集積性を証明した¹⁾。そして、肺がんモデルマウスにおいて、siRNA 量として 2.0mg/kg の静脈内投与で有意な遺伝子ノックダウンおよび抗がん効果が得られることを示した²⁾。さらに最近の実験結果では、この全身投与型ナノ粒子を用いて microRNA を腫瘍に送達することにより、皮下腫瘍モデルにおいて 0.5mg/kg の静脈内投与で有意な抗がん効果が認められている。今後、より低用量で遺伝子ノックダウン効果を示す次世代のナノ粒子を設計し、全身投与型 siRNA 製剤の開発に繋げていきたい。

若手研究者のひろば

図1 異分野連携による共同研究の概要

血管新生阻害剤の後眼部デリバリー

加齢黄斑変性は、黄斑に脈絡膜新生血管を生じる疾患であり、先進国における成人の失明や視力低下の主因となっている。臨床においては血管内皮細胞増殖因子(VEGF)阻害剤の硝子体内投与による治療が実施されているが、頻回投与による患者の負担が課題である。そこで、順天堂大学浦安病院眼科の本田美樹博士らとの共同研究によって、筆者らは VEGF 阻害剤 SU5416 をリポソーム化し、脈絡膜新生血管へのデリバリーを試みた。ラットを用いてレーザー誘発性の脈絡膜新生血管を作成後、リポソーム化 SU5416 を硝子体内投与した。その結果、フリーの SU5416 処置群と比較し、リポソーム化 SU5416 処置群では脈絡膜新生血管の形成が有意に阻害された³⁾。このようにリポソームを用いた眼内 DDS は、加齢黄斑変性に対する

有効な治療方法となりうることが示唆された。さらに最近、リポソームの点眼によってもラット脈絡膜新生血管への標的化が可能であるというデータが得られており、加齢黄斑変性治療における患者 QOL の改善に向けて一層研究を進展させたい。

リポソーム DDS の虚血性疾患治療への応用

近年、筆者らは大阪大学医学部の南野哲男博士らとの共同研究の成果として、急性心筋梗塞および急性脳梗塞の治療においてリポソーム DDS が有効であることを報告してきた^{4,5)}。本稿では、紙面の都合により、脳梗塞治療に関する研究について紹介したい。脳血管疾患は我が国における死因別死亡率の第4位であり、その7割を占める脳梗塞は要介護患者数が第1位の QOL が著しく低い疾患である。筆者らは、虚血

再灌流障害に伴って虚血巣周辺で血管透過性が亢進することに着目し、リポソームを用いた脳保護剤デリバリーによる脳梗塞治療について検討した。脳梗塞モデルとして栓子法による中大脳動脈閉塞ラットを作成し、リポソーム化した脳保護剤の体内動態や治療効果を検討した。細胞保護効果が知られるアシアロエリスロポエチン(AEPO)をリポソーム化し、モデルラットに静脈内投与したところ、フリーの AEPO と比較して顕著に虚血部位に集積した。さらにリポソーム化 AEPO は、有意な脳細胞保護効果および運動機能不全改善効果を示した。血管透過性亢進を利用した腫瘍へのナノ DDS はよく知られ実用化に至っているが、筆者らは同じく血管透過性亢進を利用することで梗塞巣へのナノ DDS が有効な可能性を示した。

おわりに

本稿に紹介した内容は異分野連携研究の一部であり、他にも多くの先生方に御指導いただきながら共同研究を展開している。今後も共同研究を推進し、日本発の DDS 製剤の開発に積極的に寄与できれば幸甚である。最後に、研究を遂行するにあたり、御指導、御鞭撻を賜りました静岡県立大学薬学部・奥直人教授、共同研究者の先生方、および共に研究した学生に深謝いたします。

文献

- 1) Asai T et al.: Bioconjug. Chem. 22: 429-435, 2011
- 2) Kenjo E et al.: Biol. Pharm. Bull. 36: 287-291, 2013
- 3) Honda M et al.: Arch. Ophthalmol. 129: 317-321, 2011
- 4) Takahama H et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 53: 709-717, 2009
- 5) Ishii T et al.: J. Control. Release 160: 81-87, 2012