

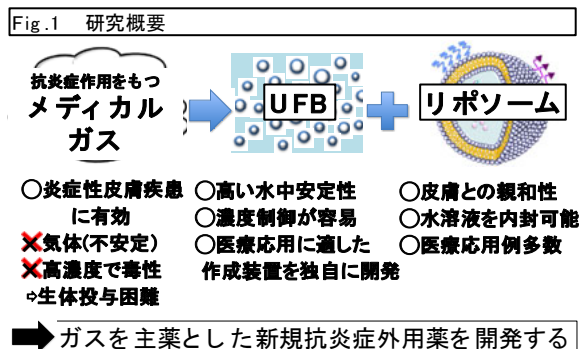
メディカルガスを主薬とした 炎症性皮膚疾患適応外用薬剤の開発 ーファインバブル内封リポソームの応用ー

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	フクシゲ カオリ 福重 香
所属等	愛知医科大学 医学部 解剖学講座 助教
プロフィール	名古屋市立大学薬学部生命薬科学科卒業。同大学院薬学研究科博士前期課程修了・博士課程単位取得退学。博士(薬学)。薬物をより効率的に標的部位に送達させることを目的とする Drug Delivery System(DDS)を専門とする。学生時代は、主として細胞膜と同じリン脂質からなるリポソームを主構成成分とする薬物キャリアの研究を行い、その他、粉体マイクロ粒子や金ナノ粒子など様々な薬物送達キャリアに関する研究に携わってきた。この経験を生かし、現在、愛知医科大学医学部解剖学講座にて、直径 1 μ m 未満の微小気泡であるウルトラファインバブル(UFB)をガスキャリアとして利用した生理活性ガス製剤の開発を目指し、日々研究を行っている。

1. 研究の概要

アトピー性皮膚炎や乾癬に代表される炎症性皮膚疾患には、治療に難渋する症例が存在する。そのため、既存の外用薬とは異なる作用機序をもつ新規治療薬の実現が切に望まれている。このような背景をもとに、本研究では、効果的で副作用の少ない新たな外用抗炎症薬の実現を目指すにあたり、抗炎症作用を有するメディカルガスである一酸化窒素 (NO)、硫化水素 (H₂S)、一酸化炭素 (CO)、水素 (H₂) に着目した。NO、CO は炎症性腸疾患など、様々な炎症性疾患の治療に有効であることが明らかとなっている。しかしながら、メディカルガスは、常温・常圧で気体であるがゆえに、現在臨床応用されているものは、患部局所への直接曝露により薬効を得ているものがほとんどであり、ガスの保持や患部への浸透が必要な製剤化技術を要する薬剤への応用には至っていない。特に、メディカルガスを気体のまま塗布外用薬にする試みは報告されていない。本研究では、申請者がもつ①ウルトラファインバブル(Ultra Fine Bubble:UFB)技術および②リポソーム技術の2つを応用し、メディカルガスに保持性・浸透性をもたせることで、新規外用抗炎症薬の開発を目指している。



2. 研究の動機、目的

ウルトラファインバブル (UFB) 技術とは、球相当直径がナノメートル(nm)単位の極微細な気泡を創る技術であり、多岐にわたりその有効性が明らかとなっている。例えば、雑菌繁殖抑制効果を利用した魚の鮮度保持など、すでに実用化されているものも多い。しかし、医薬品への応用は遅れており、抗炎症作用をもつメディカルガスをUFB化して使用することに挑戦した研究はない。メディカルガスの臨床応用には、ガスの保持性・安定性がカギとなるが、UFBは

その特徴的な粒子径や表面電荷により長期間液中へ保持される特性をもつ。加えて、自己圧壊による殺菌作用も持ち合わせるため、塗布部分におけるウイルスや菌の繁殖を抑制する効果も期待出来る。メディカルガスを長期に安定して皮膚疾患に適用するには、外用剤とする必要がある。これまでに、抗炎症作用を有するメディカルガスを皮膚疾患外用薬に用いる試みはない。リポソームは細胞膜と同じリン脂質から成る閉鎖膜小胞であり、皮膚との親和性が高く、内水相に水溶性薬物を安定に保持できるため、効率的に皮膚内部に薬物を浸透させることが可能である。そのため、リポソームを調製する技術はUFB化したメディカルガスを内封するのに最適であると考えた。本研究は、①抗炎症作用を有するメディカルガスを水中に安定的に分散させるUFB技術と、②内封した水溶性薬物を効率的に皮膚内部に浸透させることが可能なリポソーム技術を応用し、メディカルガスを主薬とした新規の外用抗炎症薬を生み出すこと、および、メディカルガスの炎症性皮膚疾患治療への有用性を評価することを試みる。申請者は水溶性薬物内封リポソームの開発に長年携わっており、これまで得た技術の応用により水中に安定して分散する特徴をもつUFBを安定的にリポソームに内封することも実現性が高いと考えた。

本研究は、1) 新規の薬剤として、メディカルガスを含む外用抗炎症薬の開発、および2) 気体であるがゆえにこれまで難しかったメディカルガスの炎症性皮膚疾患治療への応用を目的としている。

3. 研究の結果

我々は、新たに無菌条件下でUFBを作製できる装置を開発し、医療応用に向けたUFBの調製を行っている。粒子径および粒子濃度をNano Sight (Malvern) を用いたナノトラッキング法により測定したところ、直径平均約100 nm~200 nm程度の極微細なUFBを均一かつ高濃度(>1×10⁹ 個/ml)で安定的に調製できることが確認できた。密封容器に保存することで、少なくとも2週間安定にこの作製したUFBを保持できた。また、外用薬剤への応用を期待するNO、H₂S、CO、H₂の4種のガス全てにおいて同様の結果となり、ガス種に関わらずUFBの作製が可能であることがわかった。蒸留水のみならず、医療現場で頻用される生理食塩水や5%グルコースなどの等張液やその他細胞内液、細胞外液を分散媒として使用した検討も行い、これらでも同様の結果が得られた。

作製したメディカルガスUFBの抗炎症効果を評価するため、マウスマクロファージ様細胞(RAW264.7)を用いたin vitro試験を行った。LPS曝露により炎症誘導したRAW264.7細胞にCOおよびH₂S含有UFBを曝露後、炎症性サイトカインIL-1bおよびIL-6のmRNAの発現量をReal-Time PCRにより評価したところ、COおよびH₂S含有UFB曝露によるこれらの発現抑制を確認できた。また、凍傷モデルマウスを作製し、UFBの治療効果の検討を行ったところ、H₂S含有UFBを投与することで凍傷治療が促進された。これらの結果から、H₂S含有UFBが炎症性疾患に有効であることが示唆された。今後、その他の炎症モデルマウスも使用して評価していく。

加えて、UFBの外用薬剤への応用にあたりリポソームの利用に向けた検討を行った。今回、医療応用されている脂質組成(DSPC/CHOL/DSPE-PEG=2/1/0.2)で、薄膜単純水和水法によりメディカルガス含有UFBを内封するリポソームを作製した。作製した粒子は、透過型電子顕微鏡(TEM)による観察により確認できた。

4. これからの展望

今後、この基礎検討の結果をもとに、新規抗炎症薬の開発に向けた更なる検討を進めていく。今回主薬かつ薬物キャリアとして用いたUFBの製剤化を目指している。本研究を足がかり

Fig.2 作製したH₂S-UFBの一例

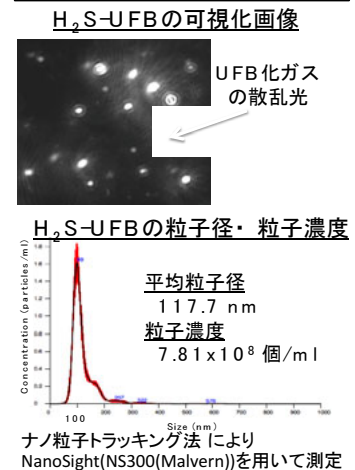
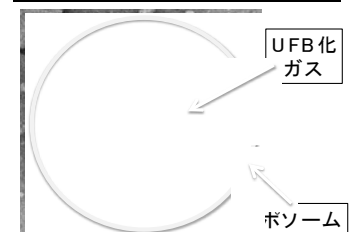


Fig.3 作製したUFB内封リポソームの一例作成した粒子の電顕(TEM)画像



に、様々な疾患治療へのUFBの応用検討を行うことで、UFBの薬剤化を実現し、難治疾患治療に貢献することが夢である。

5. 社会に対するメッセージ

これまでドラッグデリバリーシステムに関する研究を行い、その過程で得た知識と経験を活かして、この研究を遂行することができた。本研究によりUFB薬剤が、炎症性皮膚疾患治療に使用可能であることが明らかとなった。今後はこの技術が、広く他の疾患治療へも応用されることを期待したい。今回頂いた、日本私立学校振興・共済事業団 女性研究者奨励金に感謝し、抗炎症メディカルガス含有外用薬剤の開発をさらに進めていきたい。