2025 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**硝子体内注射に代わる抗体医薬の非侵襲的眼内送達システムの開発**－注射投与から脱却し、患者にやさしい治療法の開発を目指す－
キーワード	①薬物送達、②非注射化、③眼疾患治療

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	ヤギ　ハルヤ 八木　晴也
配付時の所属先・職位等 （令和７年４月１日現在）	摂南大学　薬学部・特任助教
現在の所属先・職位等	摂南大学　薬学部・特任助教
プロフィール	令和元年　摂南大学大学院薬学研究科　入学 令和４年　摂南大学大学院薬学研究科　中途退学 令和４年　摂南大学薬学部　特任助教 令和６年　博士（薬学）取得 低膜透過性薬物に対して、鼻腔や口腔などの経粘膜投与における吸収改善を可能にするドラッグデリバリーシステムの開発を、主たる研究課題としている。

1. 研究の概要

加齢黄斑変性や糖尿病性網膜症では、現在、治療として抗血管内皮増殖因子(VEGF)抗体の硝子体内投与が行われている。この高侵襲的な投与法は、患者に大きな苦痛を伴うため、抗体医薬の低膜透過性の改善を図り、点眼投与を可能とすることが望まれる。我々は、ペプチド/タンパク質、抗体、核酸等のバイオ医薬の経粘膜吸収を改善する新規の吸収促進剤として、膜透過ペプチド固定化高分子を研究してきた。本研究では、抗VEGF薬の点眼剤の開発を目指し、点眼投与における膜透過ペプチド固定化高分子の膜透過促進剤としての有用性を評価した。

本技術を応用した非侵襲的な抗体医薬の点眼投与製剤が実現することにより、硝子体内注射という極めて侵襲性の高い、苦痛な投与方法から患者を解放し、QOLを改善するだけでなく、投薬の自己管理や生産コストの低減等を通して医療費の低減も期待できる。

2. 研究の動機、目的

高齢化により患者数が増加している加齢黄斑変性や糖尿病性網膜症の治療には、中心窩下脈絡膜新生血管の進展を抑制する抗VEGF薬（ラニビズマブ、アフリベルセプト、ブロルシズマブなど）が広く用いられている。しかし、これらは高分子の抗体医薬であり、角膜・結膜・強膜の透過性が著しく低いことから点眼では十分な眼内移行が得られず、硝子体内注射による投与が必須となっている。同投与法は眼痛や眼圧上昇といった副作用に加え、患者の心理的負担も大きい。そのため、眼表面の透過性を高め、点眼投与で低膜透過性薬物を眼内へ効率的に送達するドラッグデリバリー技術の開発が強く求められている。

当研究室では、高い細胞膜透過性を有する塩基性オリゴペプチドである「膜透過ペプチド」を生体適合性高分子の側鎖に固定化した『膜透過ペプチド固定化高分子』を創製し、経粘膜投与型製剤の吸収促進剤としての同高分子の可能性を精査している。

本研究では、高侵襲的な抗 VEGF 薬の硝子体内投与に代わり、膜透過ペプチド固定化高分子を用いた同薬の点眼投与の実現可能性を検討した。

3. 研究の結果

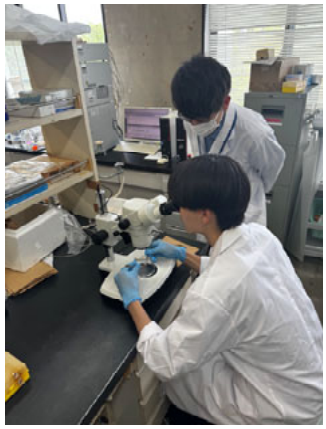
網膜症モデル動物である Oxygen-induced retinopathy（OIR）モデルマウスに、抗 VEGF ヒト化単鎖抗体フラグメント（scFv）であるブロルシズマブ（分子量 26 kDa）と膜透過ペプチド固定化高分子の１つであるテトラグリシン-L-オクタアルギニン固定化ヒアルロン酸(G4R8-HA）との混合溶液を１日１回、5 日間点眼投与した。摘出した網膜組織の血管を蛍光染色し、病態に特異的な指標である異常血管の割合と無血管領域の割合を顕微鏡画像より定量し、治療効果を評価した。OIR マウスの異常血管の割合は、溶媒投与群（無治療群）では 8.93%であったのに対して、ブロルシズマブと G4R8-HA を共点眼投与した群では 3.95%を示し、有意な減少が見られた。点眼投与において、G4R8-HA により、ブロルシズマブの眼内移行が増大し、異常血管の新生を抑制したことが示唆された。

上述の点眼投与による治療効果について、G4R8-HAによってブロルシズマブが眼内に直接移行した可能性と、結膜などの眼球付近の毛細血管に吸収された後に全身循環血に移行した可能性が考えられた。そのため、次の実験としてマウスにブロルシズマブとG4R8-HAを単回点眼投与し、経時的に採血を行い、血漿中ブロルシズマブ濃度を測定することにより、点眼投与後の全身循環血への移行をG4R8-HAが促進するか否かを評価した。その結果、点眼投与では、G4R8-HAによる有意な血漿中ブロルシズマブ濃度の上昇は確認されず、全身循環血に移行するのはごくわずかであり、G4R8-HAが眼内への送達を促進することが間接的に示された。

4. 研究者としてのこれからの展望

今後も引き続き、患者さんの負担軽減につながるドラッグデリバリーシステムの研究を進めていきたいと考えています。また、基礎研究で得られた成果を臨床現場での活用へとつなげるトランスレーショナルリサーチにも、着実に取り組んでいきたいと思います。

本研究で得られた知見や技術を基盤として、難治性疾患や希少疾患を含む幅広い領域への応用についても検討を進め、現状の治療では十分に対応できていない医療ニーズに少しでも応えられるよう努めていきます。研究者としての経験はまだ浅く、課題も多くありますが、学ぶ姿勢を大切にしながら、医療の発展と人々の健康に少しでも貢献できるよう、地道に研究を重ねていきたいと考えています。


実験風景

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、2025年度若手研究者奨励金に採択いただき、誠にありがとうございます。研究遂行にあたり多大なるご支援を賜りましたこと、心より深く感謝申し上げます。

本研究の成果は、非侵襲性、高い有効性、ならびに副作用の低減という三つの要件を同時に満たす新規点眼薬の開発に向けた重要な第一歩になったと考えております。従来の治療法における課題を克服し得る可能性を示すものであり、将来的には眼疾患患者様のQOL向上に資する治療選択肢の拡充につながることが期待されます。

今後も引き続き本研究を発展させるべく、国内外の学会における研究成果の発表や査読付き学術論文への投稿はもとより、産学連携の推進や展示会への出展などを通じて、研究成果の社会実装に向けた取り組みも積極的に展開してまいりたいと考えております。また、本研究を契機として得られた知見を基盤に、関連領域への応用や新たな研究課題への展開も視野に入れ、さらなる発展を目指してまいります。

改めて、本奨励金事業にご尽力くださいました関係者の皆様に、重ねて心より厚く御礼申し上げます。