DDS　研　究　所

所長・教授：檜垣　　惠　　リウマチ・膠原病
客員教授：　山下　直美　　気管支喘息
講　師：　　石原　　務　　高分子工学

教育・研究概要

ナノテクノロジーを用いて，新しい薬物送達システム（ドラッグデリバリーシステム）の開発へ向けて研究を推進した。主要研究テーマとして，(1) 炎症部位指向性と徐放性を併せ持つ生体分解性高分子ポリマーを利用したナノ粒子の開発，(2) 温度感受性ポリマーを用いた粒子作製，(3) 乾癬における樹状細胞の局在の解析，を行った。また，これらの研究内容の一部は文部科学省科学研究費によった。

(1) の製剤については，生体分解性 PLA（ポリ乳酸）ホモポリマーおよび PLA-PEG（ポリエテレングリコール）ブロックポリマーからなるステルス型高分子ナノ粒子（直径 70-120nm）を作製して，水溶性ステロイドの燐酸ベタメタゾン（BM）または免疫抑制剤（FK506, シクロスポリン，ミコフェノール酸）を封入して検討を行った。ナノ製剤は静脈内および皮下投与によるマウス・ラット関節炎モデル，ラット喘息モデル，自己免疫性ぶどう膜炎ラットモデルおよび音響内耳障害ラットモデルを用いた動物実験により，炎症巣への標的指向化，並びに徐放性による抗炎症効果の増強を観察した。この製剤投与ではコンプライアンスの向上とともに，炎症部位への集積性により総投与量を軽減して長期使用における副作用の軽減に結びつくことが大きな特徴である。BM 封入率 10％の PEG（6K)-PLA（9K)：PLA（6K)＝1：4 の 100nm 粒径のナノ粒子を用いて，血中動態，臓器分布（生体内イメージングシステム）を観察して英文誌に報告した。FK505 封入粒子の場合は 70nm ナノ粒子の静脈内投与および皮下注射でのコラーゲン関節炎モデルマウスでの薬効増強を確認している。

(2) 温度感受性ポリマーに関しては綾野助教が科研費を獲得して NIPAAm（イソプロピルアクリルアミド）を用いた温度感受性の PLA：PLA-NIPAAm ナノ粒子を作製した。温度変化によりマクロファージなどの細胞内取り込みが制御可能であることを発表して薬学会ではポスター賞を獲得した。

(3) 乾癬皮疹部の表皮細胞における CD208 の発現を見出し，異常角化および抗原提示における役割を示唆して，英文論文にまとめた。

「点検・評価」

研究内容については，当初の計画どおりに進捗したと考える。

ナノメディシン研究の拠点として，種々のナノ粒子作製により，ステロイドおよび免疫抑制剤などの DDS 化により，種々の疾患への応用が可能であると考えられた。さらにナノ粒子の細胞内取り込み機構，およびステロイド・免疫抑制剤の作用機序の解析に関しても分子生物学的手法を駆使して解析を試みた。

この成果をまとめた英文誌 10 編の発表を行った。

研　究　業　績

I.　原著論文

1)　Ishihara T, Takahashi M, Higaki M, Takenaga M, Mizushima T, Mizushima Y. Prolonging the in vivo residence time of prostaglandin E1 with biodegradable nanoparticles. Pharm Res 2008 ; 25(7) : 1686-95.

2)　Higaki M, Higaki Y, Kawashima M. Increased expression of CD208 (DC-LAMP) in epidermal keratinocytes of psoriatic lesions. J Dermatol 2009 ; 36(3) : 136-41.

3)　Ishihara T, Takahashi M, Higaki M, Mizushima Y. Efficient encapsulation of a water-soluble corticosteroid in biodegradable nanoparticles. Int J Pharm 2009 ; 365(1-2) : 200-5.

4)　Higaki M. Recent development of nanomedicine for the treatment of inflammatory diseases. Inflammation Regeneration 2009 ; 29(2) : 112-7.

II.　総　　説

1)　檜垣　恵. 関節リウマチにおける Toll-like receptor の発現と意義. リウマチ科 2009 ; 41(1) : 134-9.

III.　学会発表

1)　松尾由紀子, 川上真樹, 藤森史江, 石原　努, 石﨑純子, 宮本謙一, 檜垣　惠, 山下直美. マウス喘息モデルを用いたナノステロイドの気道炎症に対する効果. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 3 月.

2)　石川　真, 坂本千賀子, 綾野絵理, 金澤秀子, 檜垣惠, 岡野光夫. 機能性高分子修飾リポソームによる薬物放出制御. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 3 月.

3)　綾野絵理, 坂本千賀子, 金澤秀子, 檜垣　惠, 岡野光夫. 温度応答性高分子を用いたナノ微粒子キャリアの開発. 日本薬学会第 129 年会. 京都, 3 月.

4) 久保田哲史，藤森史江，樽木千穂，金澤秀子，檜垣 惠．免疫抑制剤 FK506 封入高分子ナノ粒子製剤の開発．ライフサポート学会．東京，2 月．
5) 石川 真，坂本千賀子，金澤秀子，檜垣 惠，岡野光夫．温度応答性高分子修飾リポソームによる薬物放出制御．第 52 回日本薬学会関東支部大会．東京，10 月．
6) 金澤秀子，石川 真，坂本千賀子，岡野光夫，綾野絵理，檜垣 惠．がん温熱療法への応用を目的としたドラッグデリバリーシステムの開発．第 24 回ライフサポート学会大会．山口，9 月．

臨 床 研 究 開 発 室

教 授：栗原 敏（兼任）
准教授：浦島 充佳　癌分子分類，臍帯血研究，疾病素因，統計学
准教授：松島 雅人　糖尿病合併症の診断精度

教育・研究概要

I. 研究内容

人は同じように見えても，ある人は病気になり，ある人は病気にならない。また同じ病名でも，病理組織像が同じでも，ある患者は治癒し，ある患者は不幸な転帰をたどる。これは，実験研究だけでは解明されないし，かといって個々の患者を診療しているだけでも氷解するものではない。そこで我々は分子生物学と疫学を融合させ，新しい臨床研究の分野を切り開くことにより，この点を解明していく。特に数年間ビタミン D とその受容体遺伝子多型解析を研究室のメインテーマとする。

分子疫学はあくまで手法である。大学院生には個別にテーマを与え，分子疫学的手法を駆使して世界に発信できるエビデンスを構築してもらう。その過程で，仮説設定，研究デザイン，研究計画書，データモニター，統計ソフト（STATA）を用いての解析，英語論文作成を体験する。並行して，週に 1 回のラボミーティングにより疫学，生物統計学の基礎，プレゼンテーション能力，コミュニケーション能力，英語能力を養わせる。

II. 研究課題

1. 介入研究
1) ビタミン D を用いた二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験
2) 小中学生を対象としたインフルエンザ発症予防試験
3) 肺癌患者を対象とした術後再発予防試験（ビタミン D 受容体遺伝子解析含）
4) 消化器癌患者を対象とした術後再発予防試験（ビタミン D 受容体遺伝子解析含）
5) パーキンソン病神経症状改善試験（ビタミン D 受容体遺伝子解析含）
6) アトピー性疾患発症抑制試験
2. 観察研究
1) ビタミン D 受容体遺伝子多型が腎不全患者の生命予後に及ぼす影響