

DDS 研究所

所長・教授： 檜垣 恵
 名誉所長・客員教授：水島 裕
 客員教授： 上野 晃憲
 専任講師： 石原 務

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) 皮膚吸収を目的とした炭酸カルシウムによるナノ粒子製剤の開発、(3) ダイオキシシンに対する単クローン抗体および ScFv の作製および水晶振動子式免疫測定法 (QCM) の開発、(4) 温度感受性ポリマーを用いた粒子作製、(5) 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、燐酸ベタメタゾン (BM) を含有させた PLA (ポリ乳酸) のナノ粒子 (約直径 150 nm) を作製して検討を行った。この製剤を静脈内投与したマウス・ラット関節炎モデル、および自己免疫性ぶどう膜炎ラットモデルの動物実験により、炎症巣へ標的指向化すること並びに 1 週間にわたる徐放性により抗炎症効果の増強が示された。この成果は英文原著にて報告した。さらに、肝臓脾臓の網内系への取り込みを抑制するために PEG-PLA ブロックポリマーを用いて PEG 化ナノ粒子を作製した。このステルス型炎症部位指向性徐放性ナノステロイドは非ステルス粒子の数倍の抗炎症効果を示した。また、炎症部位への集積性を持つことより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 (5K)-PLA (3K) : PLA (3K) = 1 : 4 の 100 nm 粒径のナノ粒子を用いて、血中動態、臓器分布 Optix などを用いて観察し、関節リウマチ、気管支喘息、潰瘍性大腸炎での薬効を確認している。(2) の炭酸カルシウムナノ粒子 (直径約 100 nm) の製剤については、インスリンを封入して、経皮投与により動物における血糖降下作用を確認して、英文原著にて報告した。今後更に改良を加えて、トランスレーショナルな研究へ発展させていくつもりである。(3) のダイオキシシンの免疫測定法も開発に成功して英文原著にて報告した。今後は土壌サンプルを用いたフィールドでの

測定を実施する。(4) の温度感受性ポリマーに関しては NIPAAm を用いた基礎検討を終わり、3 報の英文原著にまとめた。今後 抗原・抗体反応により薬物放出の可能なナノ粒子の作製を行う。

(5) 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た。

その他に肝炎治療における PEG 化インターフェロンおよび SOD に関する研究も他施設と共同で行い、英文原著とした。

「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。ステルスナノステロイドについてはインド・シプラ社へ GMP 対応製剤の作製を依頼して前臨床試験を行う。

ナノメディスンの拠点として、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 化を目指して、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ている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakai T, Kohno H, Ishihara T, Higaki M, Saito S, Matsushima M, Mizushima Y, Kitahara K. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with poly (lactic acid) nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. *Exp Eye Res* 2006; 82: 657-63.
- 2) Higaki M, Kameyama M, Udagawa M, Ueno Y, Yamaguchi Y, Igarashi R, Ishihara T, Mizushima Y. Transdermal Delivery of CaCO₃-Nanoparticles Containing Insulin. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 369-74.
- 3) Jong-Won Park, Kurosawa S, Aizawa H, Hamano H, Harada Y, Asano S, Mizushima Y, Higaki M. Dioxin immunosensor using anti-2,3,7,8-TCDD antibody which was produced with mono 6-(2,3,6,7-tetrachloroxanthene-9-ylidene)hexylsuccinate as a hapten. *Biosens Bioelectron* 2006; 22: 409-14.
- 4) Asahina Y, Izumi N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Doi F, Tsuchiya K, Nakanishi H, Matsunaga K, Kitamura T, Kurosaki M, Uchihara M, Higaki M, Miyake S. Pharmacokinetics and enhanced PKR response in patients with chronic hepa-

- titis C treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *J Viral Hepatitis* 2006; 14: 396-403.
- 5) Mizushima Y, Ikoma T, Tanaka J, Hoshi K, Ishihara T, Ogawa Y, Ueno A. Injectable porous hydroxyapatite microparticles as a new carrier for protein and lipophilic drugs. *J Controlled Release* 2006; 110: 260-5.
 - 6) Imamura Y, Noda S, Hashizume K, Shinoda K, Yamaguchi N, Utiyama S, Shimizu T, Mizushima Y, Shirasawa T, Tsubota K. Drusen, choroidal neovascularization, and retinal pigment epithelium dysfunction in SOD1-deficient mice: A model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(30): 11282-7.
 - 7) Ayano E, Okada Y, Sakamoto C, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Study of temperature-responsibility on the surfaces of a thermo-responsive polymer modified stationary phase. *J Chromatogr A* 2006; 1119(1-2): 51-7.
 - 8) Ayano E, Nambu K, Sakamoto C, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Aqueous chromatography system using pH- and temperature-responsive stationary phase with ion-exchange groups. *J Chromatogr A* 2006; 1119(1-2): 58-65.
 - 9) Ayano E, Sakamoto C, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Separation of nucleotides with an aqueous mobile phase using pH- and temperature-responsive polymer modified packing materials. *Analytical Science* 2006; 22: 539-43.
 - 10) 綾野絵理, 金澤秀子. 環境応答性ポリマーを用いた水系クロマトグラフィー. *化学工業* 2006; 57(5): 341-7.

II. 総 説

- 1) Ayano E, Kanazawa H. Aqueous chromatography system using temperature-responsive polymer modified stationary phase. *J Sep Sci* 2006; 29: 738-49.
- 2) 檜垣 恵. シェーグレン症候群と栄養. *臨榮* 2006; 108(4): 414-7.
- 3) 檜垣 恵. 炎症性サイトカイン. *リウマチ科* 2006; 35(6): 551-4.
- 4) 泉 並木, 朝比奈靖浩, 檜垣 恵. 治療抵抗性の問題点と対策. *医と薬学* 2006; 56(2): 145-51.
- 5) 出雲信夫, 石原 務, 水島 裕. ステロイド封入ナノ微粒子. *日臨* 2006; 64(2): 329-34.
- 6) 石原 務. DDSを用いた膠原病の治療—関節リウマチとナノステロイド. *炎症と免疫* 2007; 15(2): 209-13.

- 7) 水島 裕, 檜垣 恵, 石原 務. 副作用が著しく減少すると考えられる徐放性ステロイド注射剤. *炎症と免疫* 2007; 15(2): 113-6.
- 8) 檜垣 恵. HLA-B27 とその関連疾患. 主要病態・主要疾患の論文集 2007; 1083-92.

III. 学会発表

- 1) 矢崎リサ, 浅野聡子, 坪井声示, 水島 裕, 檜垣恵. 関節リウマチにおけるI型インターフェロンの役割. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会. 長崎, 4月.
- 2) 浅野聡子, 矢崎リサ, 坪井声示, 水島 裕, 檜垣 恵. 関節リウマチ滑膜組織におけるケモカインの発現. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会. 長崎, 4月.
- 3) 檜垣 恵, 石原 務, 水島 裕. 標的指向性・徐放性ステルス型ナノステロイド製剤の開発. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会. 長崎, 4月.
- 4) 水島 裕. 抗加齢医療と日本抗加齢医学会の取り組みについて. 日本アンチエイジング歯科学会第1回学術大会. 名古屋, 4月.
- 5) 檜垣 恵, 浅野聡子, 佐藤和子, 遠藤泰久, 水島 裕. ベーターグルカンによる免疫増強作用の検討. 第6回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.
- 6) 小峰啓彰, 稲垣哲也, 檜垣 恵, 水島 裕. 新規外用テストステロン製剤の開発. 第6回日本抗加齢医学会総会. 東京, 5月.
- 7) Ayano E, Sakamoto C, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Aqueous chromatography system using pH- and temperature-responsive stationary phase with ion-exchange groups. 30th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC2006). San Francisco, June.
- 8) Ayano E, Nambu K, Kanazawa H, Kikuchi A, Okano T. Study of temperature-responsibility on the surfaces of a thermo-responsive polymer modified stationary phase. 30th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC2006). San Francisco, June.
- 9) 石原 務, 檜垣 恵, 水島 裕. 徐放性ステルス型ナノステロイド微粒子の開発. 第22回日本DDS学会. 東京, 7月. [*Drug Delivery Syst* 2006; 21(3): 336]
- 10) 水島 裕. (特別講演)今後の日本と抗加齢医療. 第22回日本DDS学会. 東京, 7月. [*Drug Delivery Syst* 2006; 21(3): 231]
- 11) 水島 裕. 日本の将来と抗加齢医療. 第7回国際統合医学会. 東京, 7月.
- 12) 綾野絵理, 鈴木祐輔, 南部杏子, 金澤秀子, 菊池明

彦, 岡野光夫. (ポスターセッション) 環境応答性水系クロマトグラフィーによる生理活性物質の分析. 第19回バイオメディカル分析化学シンポジウム, 福岡, 8月.

IV. 著 書

- 1) 檜垣 恵. 血液疾患 (再生不良性貧血・突発性血小板減少性紫斑病・骨髄線維症). 星 恵子, 下條貞友編. 在宅看護・介護のための難病ガイド. 改訂第2版. 東京: 日本医学出版, 2007. p. 213-6.

臨床研究開発室

教授: 栗原 敏
(兼任)

助教授: 浦島 充佳 癌分子分類, 臍帯血研究, 疾病素因

助教授: 松島 雅人 糖尿病合併症の診断精度

研究概要

I. 臨床研究開発室

我々のミッションは独自に, あるいは各臨床部門および各基礎医学講座と協力して慈恵から臨床エビデンスを世界に発信し, 医療の進歩に貢献することにある。ミッションを遂行するための戦略として, プロジェクトベースの個別相談(直接支援)と, 疫学・生物統計学コースを行うことによる教育(間接支援)がある。

II. 臨床研究開発室独自の研究

(1) 臍帯血研究: 妊娠中, 母親から胎児へ移行した重金属が小児の知的発育にどのような影響を与えるかを検証する。さらに tryptophan/kynurenin を測定して小児行動, アレルギー等との関連を調査している。

平成18年度はアンケート調査では2歳時までのアンケートがほぼ終了するに至った。3歳時も引き続き継続中である。

(2) 双胎研究: 臍帯血研究の sub-study として双胎研究 (130組を外来フォロー中) も行っている。一卵性双胎と二卵性双胎の知能, 行動を比較することにより, 遺伝的要素がどの程度人の知的発達, 行動, 性格に影響を及ぼすかを研究している。

(3) 地域の安全・安心: 地理情報とセンサスを用いたリスク・マップの製作。

(4) 頭頸部腫瘍: EGF-R の mutation と自己増殖性に関する研究

(5) 腫瘍免疫サーベイランス: 癌細胞上の MICA/MICB, ナチュラルキラー細胞上の NKG2 の癌治療経過を見るうえでの臨床的意義に関する研究

(6) 50K SNP array を用いた癌の標的調査: Dana Farber 癌研究所との国際研究で民族差も合わせて調査する。