

DDS 研 究 所

所長・教授：	檜垣 恵	リウマチ・膠原病
客員教授：	水島 裕	ドラッグデリバリーシステム
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 (ポリエチレングリコール) 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 70-120 nm)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, 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・報告した。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 100 nm 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するとともに、気管支喘息, 潰瘍性大腸炎の動物モデルでの薬効も確認している。FK505 封入粒子の場合は 70 nm ナノ粒子の静脈内投与および皮下注射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明らかにした。

(3) 乾癬皮膚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 5 編の発表は次年度に行われる。

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) 檜垣 恵, 小峰啓彰, 稲垣哲也, 水島 裕. 新規外用テストステロンゲル製剤の開発. *アンチ・エイジ医* 2007; 3(3) : 357-60.

II. 総 説

- 1) 檜垣 恵. 先端医療を切り拓くナノメディシン. *炎症と免疫* 2008; 16(1) : 1-3.
- 2) 吉田智彦, 檜垣 恵. 自己免疫疾患 (膠原病). *炎症と免疫* 2008; 16(3) : 279-81.

III. 学会発表

- 1) Ishihara T, Ayano E, Higaki M, Mizushima Y. Development of stealth nanoparticles with high anti-inflammatory activity. 34th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society. Long Beach, July.
- 2) 高橋 幸, 石原 務, 檜垣 恵, 水島 裕. リン酸ベタメタゾン封入ステルス型ナノ粒子 (ナノステロイド) の開発と性状. 第 23 回日本 DDS 学会. 熊本, 6 月.
- 3) 金澤秀子, 坂本千賀子, 鈴木祐輔, 岡野光夫, 綾野絵理, 檜垣 恵. 環境応答性高分子を用いた機能性リポゾーム及び遺伝子導入法に関する基礎的研究. 第 23 回日本 DDS 学会. 熊本, 6 月.
- 4) 藤森史江, 石原 務, 矢崎リサ, 綾野絵理, 水島 裕, 檜垣 恵. ステルス型ナノステロイドの潰瘍性大腸炎モデル動物における薬効. 第 23 回日本 DDS 学会. 熊

本, 6月.

5) Higaki M, Ishihara T, Ayano E, Kubota T, Mizushima Y. Treatment of experimental arthritis with PEG-PLA/PLA nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate. 71st Annual Meeting American College of Rheumatology. Washington, DC., Nov.

6) 久保田哲史, 石原 務, 綾野絵理, 藤森史江, 崔 泰樹, 金澤秀子, 檜垣 恵. 免疫抑制剤 (FK506) のナノ粒子化 DDS 製剤の開発. 日本薬学会第 128 年会. 横浜, 3月.

7) 綾野絵理, 石原 務, 久保田哲史, 檜垣 恵. PLA/PLA-PEG ナノ粒子による臓器分布および細胞内取り込み機構の解明. 日本薬学会第 128 年会. 横浜, 3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

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. 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ストラテジーとして, 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 3 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。

(7) 頭頸部腫瘍における EGFR の遺伝子変異ならびにリン酸化に関する臨床研究。