

研究課題 (テーマ)		血清蛋白質変異体を用いる局所投与製剤の開発	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	生物工学科 (現 医薬品工学科)	教授	村上 達也
分担者	生物工学科 (現 医薬品工学科)	助教	安田 佳織
	東亜薬品株式会社	研究開発 本部長/ 執行役員	平本 文隆
研究結果の概要			
<p>我々の研究室は、ヒト血中に存在するタンパク質を試験管内で作製し、さらに様々に改変することで医療用材料を開発してきた。このタンパク質は高比重リポタンパク質(High-density lipoprotein, HDL)と呼ばれる。HDLは水に溶けにくい薬物を内包することができる。一方、近年の高齢化社会の到来に伴い、目の奥(後眼部)に障害が生じ失明に至る眼疾患が顕在化してきている。具体的には加齢黄斑変性である。現在の加齢黄斑変性治療では、患者さんの眼球に(血管新生を阻害する)抗体医薬品が定期的に注射されている。従って点眼のような患者さんに優しい治療法が望まれるが、加齢黄斑変性を含め後眼部疾患に対応できる点眼医薬品は皆無である。これは既存の点眼医薬品では後眼部に到るまでの生体バリアを突破できないためである。今回、HDL変異体が後眼部疾患のための点眼医薬品として開発可能かどうか、実験動物(マウス)を使って調べた。</p> <p>HDL変異体にモデル薬物としてクマリン6(蛍光色素)を内包させ、マウスに点眼した。30分後に後眼部を調べてみると、クマリン6由来の蛍光が検出された。従ってHDL変異体は点眼医薬品開発の第一段階をクリアする明らかになった。後眼部へのクマリン6送達効率を上げるため、HDL変異体の構造を種々改変し、同様の動物実験を行った。すると、HDL変異体作製に用いるリン脂質および細胞親和性ペプチドの種類、HDL変異体の大きさ、の3つの因子がクマリン6送達効率に有意に影響することがわかった。</p> <p>上記3因子について最適化されたHDL変異体と血管新生阻害作用を有する低分子化合物を用いて点眼液を作製し、加齢黄斑変性モデルマウスに対する治療効果を調べた。比較対象として、過去に点眼医薬品として開発されたが認可には至っていないシクロデキストリン点眼液、他の疾患治療でよく用いられる医療用材料の点眼液についても治療効果を調べたところ、HDL変異体点眼液が最も高い治療効果を示した。興味深いことに、HDL変異体自身も治療効果を示すことが明らかになった。この時マウス角膜に明確な障害は見られず、角膜の培養細胞を使った実験でもHDL変異体点眼液は毒性を示さなかった。</p> <p>2016年度の実績としては、特許出願1件、学会(日本網膜硝子体学会)発表1件、欧文誌への原著論文投稿1件がある。引き続き、京都大学病院眼科と臨床開発を進めている。</p>			
今後の展開			
さらに臨床開発を進めるためには、本研究で見出されたHDL変異体点眼液の安定性を調べる必要がある。また臨床サンプル製造に向けて、製造プロセスをより簡便かつ安定なものとする必要もある。後者については、県内研究者と共同で自動製造装置を作製中である。			