

免疫応答を逃れる高分子ミセル製剤の開発

高分子ミセル製剤「ラクトソーム」の小粒径化と ABC 現象の軽減化

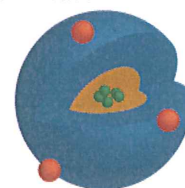
(京大院薬) 牧野 颯 (島津製作所基盤研) 竹内 恵理、小関 英一 (京大院工・京大病院探索医療セ) ○木村 俊作

[2W01]

(Tel: 075-383-2400 (木村) / 075-753-4566 (牧野))

京都大学大学院薬学研究科特任助教の牧野 颯、株式会社島津製作所基盤技術研究所、研究員の竹内 恵理、同主幹研究員の小関 英一、京都大学大学院工学研究科教授・京都大学附属病院探索医療センターラクトソームプロジェクト教授の木村 俊作らから成る研究グループは高分子ミセル製剤「ラクトソーム」を開発し、「診断と治療」の双方が可能な新しい高分子薬剤開発に取り組んでいる (Figure 1)。本研究者らは今回、ラクトソームを始めとする高分子薬剤を実用化するにあたって大きな課題となっていた、薬剤投与後に引き起こされる生体の免疫応答を回避することが可能な「ラクトソーム」の調製に成功した。また、後天的な免疫応答を逃れるために、高分子ミセル製剤が備えるべき、分子デザイン上、必要となる因子を明らかにした。本研究成果は免疫応答システムに関する重要な知見を与えるとともに、「ラクトソーム」に限らず、任意の高分子製剤の実用化研究を推進に繋がるものと期待される。

ラクトソーム：
ポリ乳酸-ポリサルコシン（ポリペプチドの一種）
から構成された高分子ミセル



● シグナル化合物（蛍光剤・放射性化合物）
● 疎水性薬剤

Figure 1. 高分子ミセル製剤「ラクトソーム」

高分子製剤はナノ粒子と生体との接触界面を親水性高分子（例えば、ポリエチレングリコール鎖）で被覆することによって、生体に異物として認識されることを抑制し、細網内皮系細胞を始めとする異物回収システムによって肝臓や脾臓にトラップされることを防いでいる。しかしながら生体の免疫系は、血中に長く滞留するナノ粒子製剤をやがて認識し、ナノ粒子製剤に対する抗体を産出する。その結果、初回投与時には体内全体を循環した薬剤が、二回目投与以降には、産出された抗体の効果によって、投与直後から肝臓や脾臓等の組織に集積する (Figure 2)。このような現象は ABC (Accelerated Blood Circulation) 効果と呼ばれているが、繰り返し投与が必要な診断薬や治療薬の開発を進めるためには、ABC 現象を引き起こさないナノ粒子製剤を開発する必要がある。

ナノ粒子製剤には抗癌剤の一種である「ドキシル

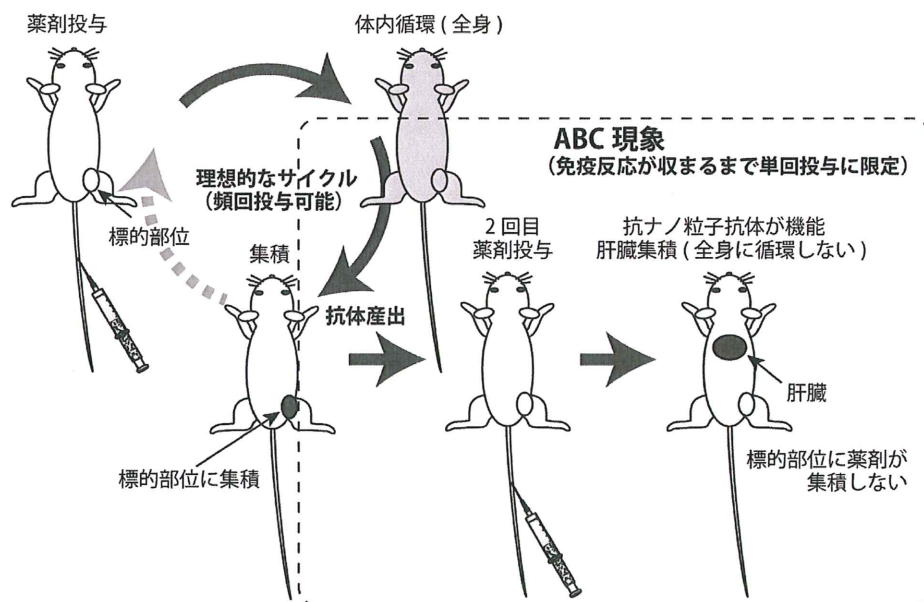


Figure 2. ABC 現象による体内動態変化

(抗癌剤であるドキソルビシンを内包したリポソーム製剤)」の様に既に臨床現場において利用されている薬剤が存在するが、これらにおいても、使用条件によって ABC 現象が引き起こされることが近年報告されている。従って、ナノ粒子製剤の研究・開発において ABC 現象を如何に回避するかという点は必要不可欠な検討条件となりつつある。

ABC 現象を回避するため、二つの方法が考えられる。一つは造影剤の投与方法を制御することであり、ABC 現象を引き起こさないような投与条件 (投与期間や投与量) を決めることにある。もう一つは、造影剤自体を ABC 現象を引き起こさないように分子設計をすることである。我々の研究グループではこの双方について検討を重ねているが、本研究発表では後者のナノ粒子の構造制御による ABC 現象の発現を軽減する方法について報告を行う。

これまで、投与するナノ粒子の粒子径を小さくすると、ABC 現象を軽減できると報告されている。そこで、我々も粒子径が 35 nm 前後あるラクトソームの粒子径を 20 nm 程度に小さくすることで ABC 現象の軽減化を試みた。同時に、ナノ粒子製剤であるラクトソームと生体との接触界面に並んでいる親水性ポリペプチド鎖であるポリサルコシンの密度を高めたラクトソーム (A₃B-type) を新たに調製し、粒子表面における親水性ポリマー密度と ABC 現象の相関関係を評価した。

その結果、粒子径を小さくすることによって、ABC 現象を軽減化することに成功した。更に、ラクトソーム表面におけるサルコシンの密度を高めることで、ABC 現象をより顕著に軽減化することが可能であることを明らかにした (Figure 3)。

粒子表面のポリサルコシン密度が高い小粒径ラクトソームを近赤外蛍光剤にて修飾し、担癌マウスを用いたイメージング実験を行ったところ、ABC 現象が軽減化した結果、2 回目投与時においても蛍光剤修飾ラクトソームはマウスの体内全体に拡散、癌部位へ集積した。すなわち、頻回投与が可能な、ナノ粒子製剤化に成功した。

ナノ粒子は、毒性が強くそのままでは使用できない薬剤を疾患部位のみに送達するドラッグデリバリーシステム (DDS) 用のナノキャリアとして、内包した薬剤の放出速度制御による薬効時間の延長など、今後の診断薬や治療薬のプラットフォームになる基本材料である。これらの機能を発揮するためには、ナノ粒子自体は生体内物質と特定の相互作用を引き起こさないことが好ましい。よって今回、生体による免疫応答を抑制することが可能なナノ粒子の分子デザインに関する指針を示すことができたことは、今後のナノ粒子製剤の分子デザインに広く適応される重要な知見である。また、高分子ミセル製剤の特徴を活かし、頻回投与が可能な薬剤開発が進めば、「診断と治療」を同じプラットフォームの分子システムで行え、副作用の予測が可能な高度化治療につながるものと期待され、今後の高齢化社会における QOL 向上につながるものと言える。

<適応分野> 治療・診断薬、医用材料、免疫反応制御

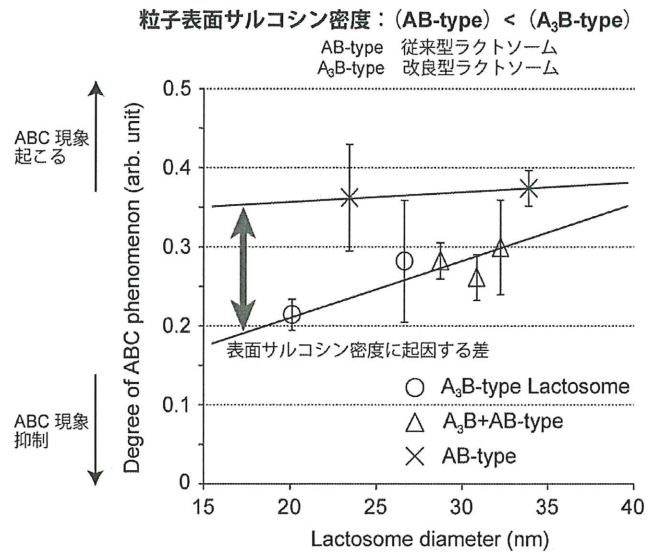


Figure 3. ラクトソームの小粒径化と表面サルコシン密度の違いによる ABC 現象の軽減化