

高い抗炎症効果を示す新しいインジェクタブルゲル

局所的酸化ストレス障害の治療効果を高める新規ニトロキシドラジカル含有インジェクタブルハイドロゲルの開発

○プア ミン リー¹、吉富 徹¹、ペンナパー ションパトンピクンラット¹、平山 暁²、長崎 幸夫^{1,3,4} [3S10]

¹筑波大院数理物質・²筑波技術大学東西医学統合医療・³筑波大院人間総合・⁴NIMS MANA
(Tel: 029-853-5600 (ex: 8288)) s-minley@ims.tsukuba.ac.jp, nagasaki@nagalabo.jp

活性酸素種 (ROS) とは、酸素分子が不対電子を捕獲することによって反応性が非常に高まった分子であり、生体内では強い殺菌力を持つ一方で、過剰に産生されると、体内で脂質、蛋白質、糖、核酸などを酸化変性させ、細胞機能を障害する。典型的な例としてヒドロキシラジカル、スーパーオキシド、過酸化水素などが挙げられる。通常生体内では、酸化-抗酸化 (レドックス) のバランスを厳密に調節しているが、この ROS が過剰に生成されると、酸化-抗酸化因子のバランスが酸化の方向に傾く。この状態を酸化ストレスという。実際にこの酸化ストレスの増加が動脈硬化、糖尿病、腎不全、アルツハイマー、心筋梗塞、癌など様々な疾患を引き起こすことが明らかとなっている。しかしながら、活性酸素を低分子抗酸化剤で消去しようとする、生命活動に必要な「善玉活性酸素」まで消去してしまう問題があった。我々のアイディアは代謝可能な中分子量高分子に抗酸化能を導入することで「悪玉活性酸素」を選択的に消去する設計に成功したことにある。この設計によりこれまでアルツハイマー、ガンや脳梗塞への高い効果を立証してきた。近年では、歯周病や関節炎などの局所的疾患が引き起こす酸化ストレスが脳梗塞や肺炎などの全身疾患の進行に大きな影響を与えることがマスメディアにも取り上げられるようになってきた。そこで本研究では局所的疾患を効果的に抑えるため、抗酸化能をインジェクタブルゲルに付与した新しい材料を設計した。このインジェクタブルゲルは溶液として直接局所部位に注射でき

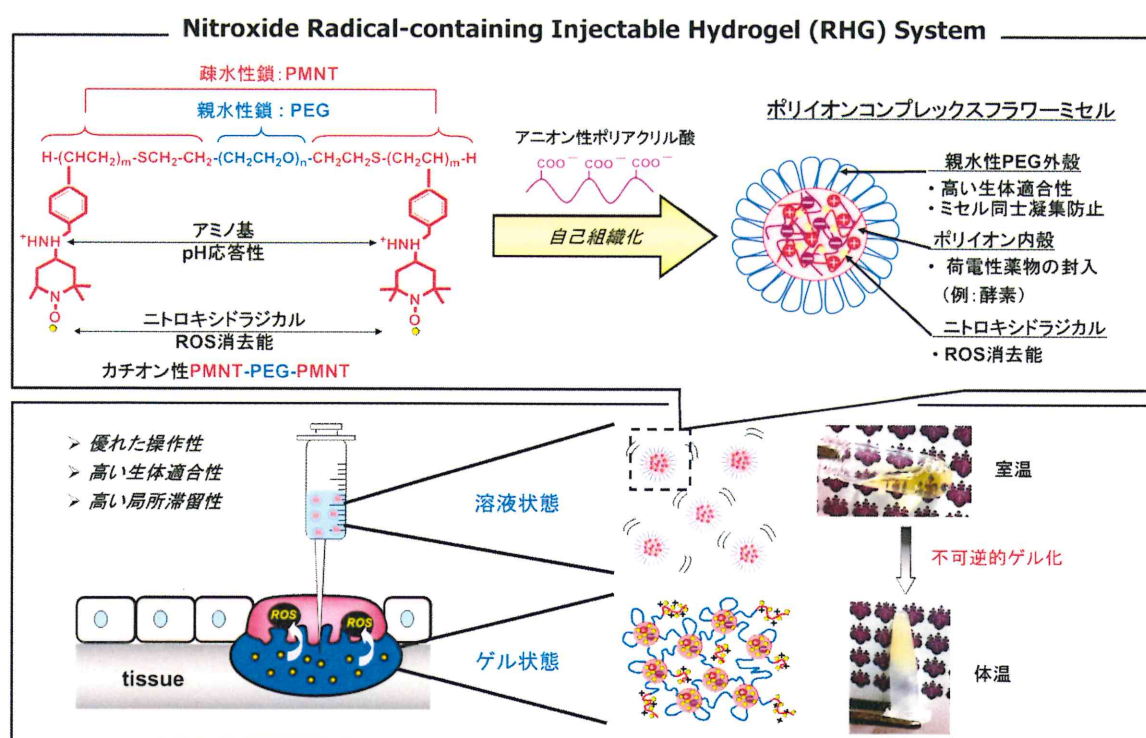


図 1. ニトロキシドラジカル含有インジェクタブルハイドロゲル (RHG) の設計スキーム

るので、低侵襲的に組織の隙間に充填することができる。そして生理条件下で溶液がゲルに変化するので、局所の炎症部位で長期に抗酸化能を発揮することができる。そのインジェクタブルゲルの設計スキームを図 1 に示す。まず抗酸化能を持つニトロキシドラジカル TEMPO をアミノ基を介して疎水部に導入された PMNT-PEG-PMNT トリブロック共重合体を新規に合成した。そしてポリアクリル酸と混合することでフラワー状のミセルを調製する。このフラワーミセルは生体環境である 37℃、イオン強度 150 mM にするとゲル化が起きる。これは、温度とイオン強度によって、フラワーミセルが不安定化し、PMNT のポリアミンセグメントが他のフラワーミセルコアのポリアニオンと架橋するため、不可逆的なゲルを形成することができる。そこで、マウスの皮下に注射したところ、予想通りゲルを形成し、また生体組織の負電荷を利用し、ゲルが組織に接着していることが明らかとなった (図 2)。さらに RHG の局所滞留性を電子スピン共鳴 (ESR) を用いて評価したところ、低分子化合物 (4-hydroxy-TEMPO: TEMPOL) または TEMPO 含有ジブロック共重合体から成る高分子ミセル (RNP^N) と比べ、RHG は非常に優れた滞留性を示した (図 3)。また、ニトロキシドラジカルは、ESR イメージングや MRI を用いて画像化することができるため、図 4 に示すようにマウスの足底内における RHG の経時変化を非侵襲的にイメージングすることができる。

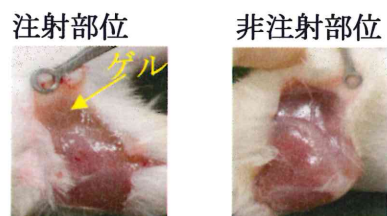


図 2. マウス体内におけるゲル化

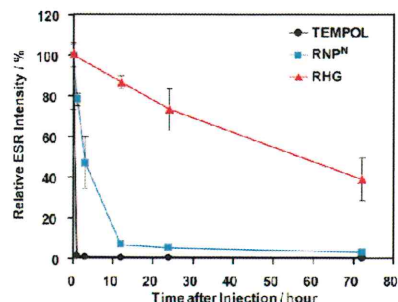


図 3. RHG のマウス体内の局所部位における滞留性

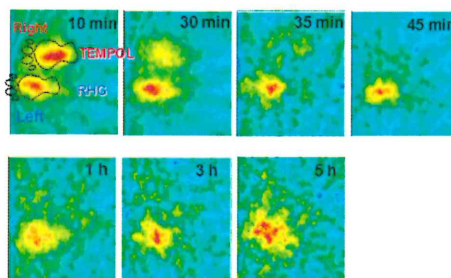


図 4. RHG のマウス体内の局所部位における滞留性の画像化

【カラギーナン誘発性関節炎】

近年、関節炎の増悪により肺炎などの全身疾患を発症するリスクがあると報告されている。実際にその原因は、関節炎から出される過剰な ROS が局所部位に留まるだけでなく全身に広がる可能性が高いと考えられる。しかし、抗菌剤などを用いた治療法が多く開発されているものの、持続効果が見られなかった。炎症の悪化誘因となる ROS の大量発生を抑制することにより治療効果が向上すると考えられる。そこでマウスの足に炎症を作成し、我々が開発したラジカル含有インジェクタブルゲル (RHG) をマウスの足の裏に注射したところ、非常に高い炎症の予防効果を発揮した。

【適用分野】

我々が開発したラジカル含有インジェクタブルハイドロゲル (RHG) は体内局所に継続的に活性酸素を効率よく消去することにより、リウマチ関節炎、歯周病、癌病巣などのような様々な局所的酸化ストレス障害を治療・予防することができる。また、RHG が血中にゆっくりリリースすることもできるので、動脈硬化や神経性疾患などへの展開も期待できる。さらに、荷電性薬物をフラワーミセルのポリアニオンコア内に封入することも考えられ、新たな機能を付与することでより効果的ドラッグデリバリーシステムとして有望である。