

生体適合性高分子ナノデコイによる画期的医薬品・医療機器創生を目指して

Development of a Novel Medical Instrument Using Nanoparticles

森下 竜一

Ryuichi MORISHITA M.D., Ph.D.

大阪大学大学院医学系研究科 教授

Professor, Department of Clinical Gene Therapy, Graduate School of Medicine, Osaka University

1. 動脈閉塞性疾患における血管拡張療法の現状

狭心症や心筋梗塞といった虚血性心疾患や末梢動脈におこる閉塞性動脈硬化症は組織に血液を供給する動脈の狭窄・閉塞によって発症する。その治療法として外科的なバイパス手術が確立されたが、生体への過大な侵襲が問題となった。そこで低侵襲治療法としてカテーテルの先端に付けたバルーンで狭窄部を拡張する経皮的血管形成術（PTA）が開発された。この方法は機械的に血管を拡張するため血管壁自体の損傷が大きく、拡張後の急性閉塞により緊急バイパス手術が必要となる症例が問題となった。その解決策として血管を内側から保持するステントが開発され、急性閉塞や拡張不全は大きく改善された。しかし手技に伴う血管障害、炎症の惹起、ステント自体の異物反応などにより早期から新生内膜肥厚が形成され、結果として20～40%の患者で再狭窄を起こすことが明らかにされた。新生内膜肥厚の進展は血管平滑筋細胞の遊走・増殖が原因と考えられている。細胞増殖は免疫抑制剤や抗がん剤といった薬剤によって抑制することが可能であり、ステント表面に薬剤を塗布した薬剤溶出性ステント（Drug Eluting Stents:DES）が開発された。実際にDESは高い再狭窄予防効果を示し、日本でも急速に広がり現在使用されるステントの60～70%を占めるようになった。

2. DESの問題点

DESの出現は再狭窄予防に有効な治療効果を示したが、その長期成績の検討からいくつかの問題点が明らかになった。局所で放出される薬剤は血管平滑筋細胞の増殖を抑えることで効果を発揮するが、同時に内皮細胞の増殖も抑制する。そのためステント表面の内皮化が遅れ血栓形成が多いことが報告された。また留置部位による制限も存在する。下腿部などの末梢血管領域の薬剤溶出型ステントによるインターベンションの成績は不良である。胸郭に保護された心臓と異なり外力や筋肉による圧迫が容易に加わる部位であるため、ステントが変形し閉塞をきたすと考えられている。透析患者の上腕の血管を短絡して作成する内シャント狭窄も外力の加わりやすい体表面の留置になり、さらにステント留置による穿刺部の減少を避ける必要から使用が困難になっている。これらの問題点を克服した新しいデバイスの出現が期待されており、我々のグループでは核酸医薬の利用に注目した。

3. 核酸医薬

核酸医薬は人工的に化学合成された核酸分子で、目的とするDNAやmRNAの相補的な塩基配列をもち、目的遺伝子の発現・効果を制御する方法で遺伝子治療の範疇に含まれている（図1）。

1) アンチセンス法

アンチセンスは目的遺伝子のmRNAと特異的に結

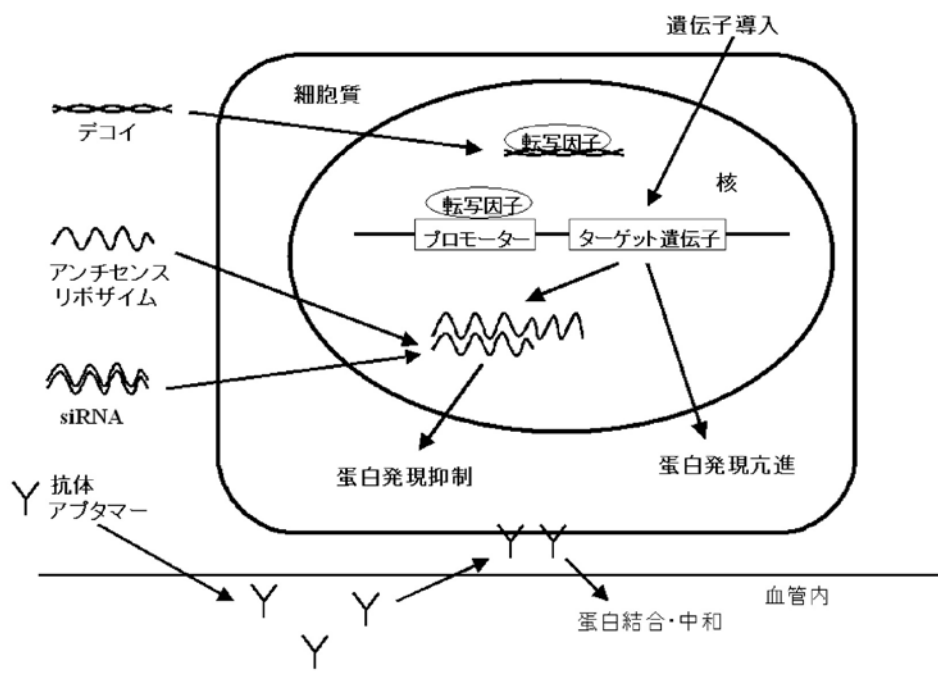


図1 核酸医薬のターゲット部位

合する核酸配列をもった合成核酸であり、これを細胞内に導入し目的の遺伝子と2重鎖を形成させ蛋白質の発現を抑制する方法で目的以外の遺伝子には影響を及ぼすことはない。

2) siRNA (short- interfering RNA)

RNA 干渉 (RNA interference) は目的とする遺伝子と相同な二本鎖 RNA が標的遺伝子の転写産物 (mRNA) の相同部分の分解を促進し、蛋白質の発現を特異的に抑制する現象である。この現象を利用して人工的に合成された21~25塩基の二本鎖 RNA を導入することで蛋白発現を抑制する方法が siRNA 法である。現在は主に遺伝子の機能解析に利用されているが、治療方法としても期待されている。

3) アプタマー

核酸ライブラリーから人工的に得られる一本鎖核酸分子で、抗体と同じように目的とする蛋白・低分子化合物と結合して機能を阻害することができる。高い親和性と特異性をもっており、合成も容易で阻害剤の合成も可能である。

4) デコイ

病態の発症・進展には関連した多く蛋白質が合成ま

たは抑制されている。蛋白質の合成は遺伝子の翻訳から始まるが、これら一連の遺伝子群の翻訳は特定の転写調節因子で初期過程をコントロールされている。デコイ療法はこの転写因子をブロックすることで活性化される遺伝子群を制御する方法である。具体的には転写因子の結合部位を含む核酸を合成・二重鎖 (デコイ) とし、ターゲット細胞の核内に導入する。このデコイが転写因子と結合することで DNA 上への転写因子の結合を阻害しプロモーター活性が低下、本来発現する遺伝子群がコントロールされる (図2)。この方法の特徴は多くの遺伝子発現を一度に調節することが可能で、高い有効性を発揮できることである。

4. 核酸医薬を使った医薬品・医療器具の開発

1) NFκBデコイ

新生内膜の形成には血管壁の炎症が強く関与しているが、炎症に関与した遺伝子群を制御する転写因子が NFκB である。また NFκB は平滑筋細胞の遊走・増殖を制御することも報告され、実際人間の動脈硬化巣の検討では NFκB の活性亢進が確認されている。我々はこの NFκB に対応する NFκB デコイを作成し、ラットの頸動脈障害モデル、ミニプタを使った心血管の PTA 後の内膜肥厚モデルで再狭窄の抑制効果を確認

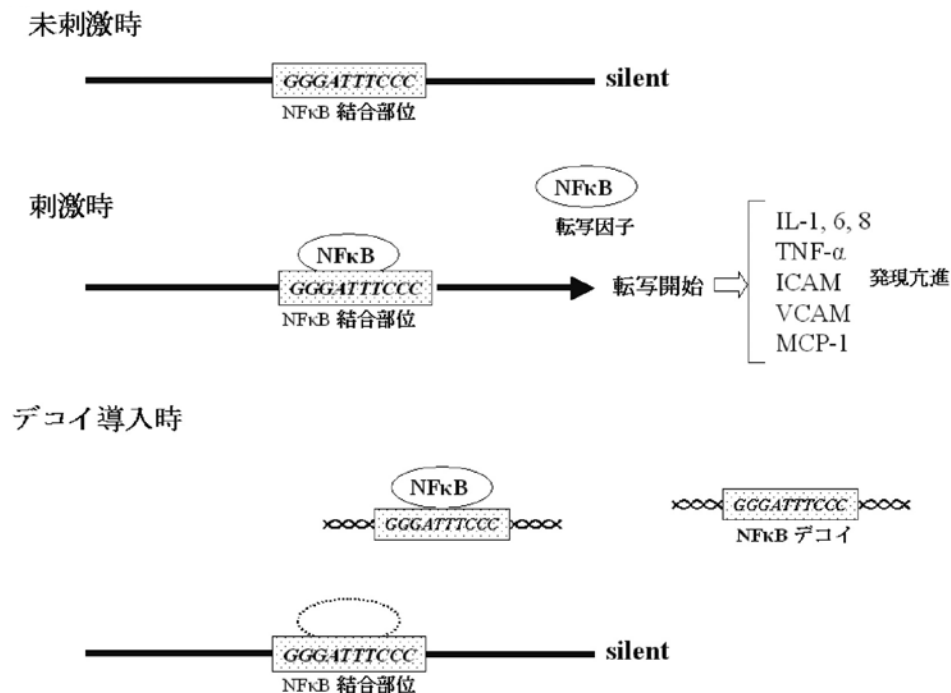


図2 デコイのコンセプト

した。また NFκB デコイには内皮細胞の保護効果が培養実験で報告されており、静脈グラフトの実験でも内皮依存性の血管拡張作用の改善を認めている。

2) NFκB デコイ 溶出型の医療器具の開発

多くの実験結果から NFκB デコイは平滑筋細胞の増殖抑制作用と内皮細胞の保護効果を併せ持つ薬剤であることが確認された。この特性を生かした医療器具のひとつとして血管拡張用バルーンカテーテルの開発がスタートした。NFκB デコイを血管拡張用バルーンカテーテルの外表面に包含させることで、拡張術施行時に拡張部位の血管に NFκB デコイを導入して炎症などの病態を抑制することが基本的コンセプトである。しかしバルーンカテーテルに核酸医薬をコーティングし、安定した導入効率を得ることは困難であると

考えられていた。カテーテル表面に潤滑性を付与するためのコーティングが行なわれる。コーティングのひとつに無水マレイン酸ポリマーが使われており、その結果カテーテル表面はアニオン性が付与される。この技術を応用してナノ粒子を使った NFκB デコイコーティング法を考案した。NFκB デコイを担持させたナノ粒子は含有するキトサンによりカチオン性を有することから、バルーン表面とナノ粒子との間の静電相互作用により、ナノ粒子の担持と放出のコントロールが可能であった。さらにこの技術はステントなどの医療器具への応用も期待されている。

Captions

Fig.1 Target sites for oligonucleotide-based strategies

Fig.2 Decoy strategy