



東北大学



平成 23 年 1 月 11 日

東北大学大学院医学系研究科

ステロイド含有ナノ粒子を使って貪食細胞を選択的に抑制
網膜疾患に新しい薬剤投与方法の可能性

東北大学大学院医学系研究科中澤徹准教授（眼科学、附属創生応用医学研究センター酸素医学コアセンター）と大阪大学大学院工学研究科明石満教授らのグループは、眼疾患に対する新しい薬剤投与方法を PGA ナノ粒子^{*1}と動物実験で実証しました。

眼疾患の治療において、糖尿病網膜症、網膜中心静脈（分枝）閉塞症、ぶどう膜炎などにステロイドを局所ないし全身投与する場合は少なくありません。ステロイドはその薬効から臨床的に良く用いられていますが、意図しない副作用（骨粗鬆症、糖尿病、高血圧、脂質異常症、緑内障、白内障、神経毒性）のため、長期投与が難しいことが知られていません。一方、副作用の軽減を目的に、特定の細胞や組織だけに選択的に薬剤を運ぶドラッグ・デリバリー・システム^{*2}（Drug Delivery System, DDS）の研究開発が進められており、中でも注目される PGA ナノ粒子(図 1)が薬剤キャリアーとして優れた特性を持つことから、眼科領域で応用できる可能性が研究されました。

本研究で、PGA ナノ粒子がラット病態モデル眼内に投与されると、網膜細胞に障害を与える貪食細胞（マクロファージ或いはミクログリア）だけに取り込まれることを確認しました。そしてステロイド含有ナノ粒子がこれらの細胞の中で、徐々にステロイドを放出し、貪食細胞の活性を持続的に抑えて、網膜神経節細胞や視細胞の保護を果たしました。

本研究により、PGA ナノ粒子が貪食細胞に選択的に薬剤を運んだ（DDS）、ステロイド含有ナノ粒子が薬剤をゆっくり放出し、投与効果を持続させた（薬剤徐放）、という2点を確認できたことで、この PGA ナノ粒子を用いた薬剤の眼内投与は、副作用の軽減した新しい投与方法になる可能性が示唆されました。

本研究成果は独立行政法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）の支援を受け大阪大学大学院工学研究科明石満教授、赤木隆美特任助教のもとでナノ粒子が作成され、その有用性を文部科学省科学研究費“若手研究 A、萌芽研究”の支援を受け、東北大学大学院医学系研究科視覚先端医療学講座中澤徹准教授、大学院博士課程 劉孟林らにより共同研究で行われました。研究論文は科学誌 Journal of Controlled Release 電子版に 1 月 5 日に掲載されました。

< 研究内容詳細 >

目的 生分解性で多様な分子を持担可能な PGA ナノ粒子(200nm)を用いて、網膜疾患において薬剤を貪食細胞へ選択的に投与する(DDS)ことの可能性を検討した。

方法 8週令のラットを使用する。ナノ粒子の動態については、正常眼或いは病態(NMDAモデル、網膜剥離モデル)眼内にナノ粒子(蛍光標識したタンパク質 TR-OVA 含有)を投与し、粒子の分布を観察。マクロファージとミクログリアを初代培養し、ナノ粒子の取り込みと分解を蛍光顕微鏡と共焦点顕微鏡で定性および定量した。

ステロイド含有ナノ粒子の治療効果について、ラット生体ではこのナノ粒子を病態(NMDAモデル、網膜剥離モデル)眼内投与し、治療効果(FluoroGoldで逆行性染色した網膜神経節細胞の生存数、視細胞のTUNNEL染色陽性細胞数)を確認した。培養細胞では初代培養したマクロファージにステロイド含有ナノ粒子を投与し、qRT-PCRで炎症(TNF、MCP1のmRNA発現量)抑制効果を定量した。

結果 ラット正常眼において、特定組織への集積、特定細胞による貪食は見られず、4 μ g/shot以下では炎症惹起もなかった。NMDAモデル病態眼では障害された網膜によって活性化したミクログリア、網膜剥離モデルでは網膜下腔に遊走したマクロファージに、それぞれナノ粒子の取り込みを認めた。培養したマクロファージとミクログリアにはナノ粒子の取り込み(98%)、時間の経過と共にナノ粒子の分解とその含有タンパク質(TR-OVA)の放出を確認した(図2)。ステロイド含有ナノ粒子(ステロイド0.65 μ g/ml相当)の治療効果について、培養細胞では、マクロファージに対してステロイド単独投与(0.65 μ g/ml)と同等の炎症抑制効果、そしてより長期間(2日間まで)に効果が持続した。ラット生体では、NMDA病態モデルに対してミクログリア活性化の抑制、網膜神経節細胞の保護効果を認めた。そして網膜剥離モデルに対して視細胞の保護効果を認めた。

考察 ステロイド含有ナノ粒子は、初代培養したマクロファージに炎症性サイトカイン(TNF、MCP1)の発現を抑制し、NMDAモデル(網膜神経興奮毒性モデル)および網膜剥離モデルで神経保護効果および視細胞保護効果を認めた。これまでに網膜剥離、緑内障、網膜虚血、ぶどう膜炎、脈絡膜血管新生の動物モデルにおいて、マクロファージ、ミクログリアの神経毒性を報告してきたことから、網膜疾患の神経保護治療に有効な可能性がある。マクロファージとミクログリアに選択的にステロイドを投与できれば、その副作用が軽減できる。本研究で使用したナノ粒子がマクロファージ、ミクログリアへ選択的に取り込まれる特性を利用して、薬剤をターゲットとする細胞のみに運搬し、副作用を抑えた新しい眼内薬剤投与法の開発が期待できる。

論文タイトル: Suppression of phagocytic cells in retinal disorders using amphiphilic poly(γ -glutamic acid) nanoparticles containing dexamethasone

(邦訳: デキサメタゾンを含む両親媒性 γ -ポリグルタミン酸ナノ粒子を用いた、網膜の障害における貪食細胞の抑制)

参考図

図1 PGA ナノ粒子の電子顕微鏡像

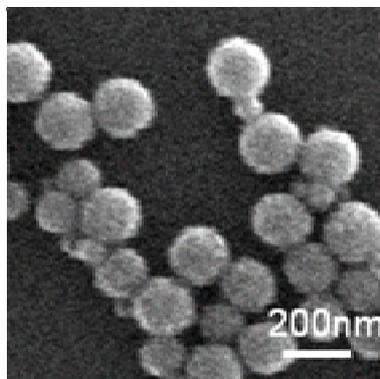
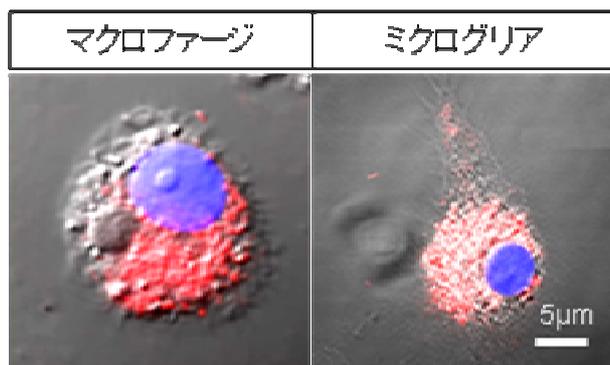


図2 マクロファージやミクログリアだけに、PGA ナノ粒子（赤い蛍光）が取り込まれている様子



用語解説

* 1 : PGA ナノ粒子 -ポリグルタミン酸ナノ粒子

疎水化した -ポリグルタミン酸からなるナノ粒子。

ナノ粒子：物質を大きさ1~100ナノメートル(nm)の粒子にしたもの。細胞の大きさ1~100マイクロメータ(μm)と比較して、約1/10から1/1000程度の小さい粒子で、特有の性質を示すことなどから、様々な分野で研究・利用が進められている。

* 2 : ドラッグ・デリバリー・システム Drug Delivery System

通常、内服や注射された薬物は全身、つまり患部以外の部位にも広範囲に広がるため、患部に到達する薬物は投与されたうちのごく一部に過ぎない。したがって、投与された薬剤は全身の臓器や組織に作用して、望ましくない副作用を生じることがある。副作用の軽減には、必要な時に、必要な量を、必要な部位だけに、投与するのが理想とされる。そこで、最小限の薬剤を投与する技術は「ドラッグ・デリバリー・システム(Drug Delivery System：薬物伝達システム)」と呼ばれる。

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科 視覚先端医療学講座
准教授 中澤 徹 (なかざわ とおる)

電話番号 : 022-717-7294

Eメール : ntoru@oph.med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
長神風二 (ながみ ふうじ)

電話番号 : 022-717-7908

ファックス : 022-717-8187

Eメール : fnagami@med.tohoku.ac.jp