

解禁時間(テレビ、ラジオ、WEB):平成27年11月23日(月)午後7時(日本時間)
(新聞) :平成27年11月24日(火)付 朝刊

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学



報道関係各位

平成27年11月20日
国立大学法人 東京医科歯科大学
大阪大谷大学

座薬として投与可能な核酸医薬の開発 —世界初の経口核酸医薬の実現にも光—

【ポイント】

- 現在注射薬しか開発されていない核酸医薬について、座薬としての剤型開発とマウスでの有効性確認に成功しました。
- ビタミン E が食事から体内に取り込まれ、肝臓に輸送される時に用いられる生理的な経路を利用することで、効率が良く、効果的なデリバリー法を開発しました。
- 臨床応用が可能になれば従来の注射薬と比べ患者さんの負担を大幅に軽減できます。
- この研究の成果は核酸医薬の内服薬の開発にも道を拓くものであり、今後より安全で簡便な投与を実現する核酸医薬品の医療応用が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野の横田隆徳教授、大阪大谷大学薬学部薬剤学講座の村上正裕教授らの研究グループは、世界初の核酸医薬の経口化を可能とする新規送達技術の開発に成功しました。この研究は医薬基盤研究所や厚生労働科学研究費補助金、科学技術振興財団CRESTなどの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果の一部は、国際科学誌 Scientific Reports (サイエンティフィック・リポーツ)に、2015年11月23日午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

アンチセンス核酸、siRNAなどの核酸医薬を用いた遺伝子治療は、細胞膜上の分子のみが標的である抗体医薬と異なって細胞内のあらゆる遺伝子を制御できる汎用性の高さから、今まで治療困難とされてきた様々な

疾患、特に癌や神経疾患への臨床応用が強く期待されています。核酸医薬は2012年に高脂血症薬ミポメルセンが米国で認可されて以来、欧米で急速にその臨床応用は進展していますが、注射薬しか開発されておらず、特に長期投与が必要な疾患に対する投与方法としての限界が指摘されてきました。今後、核酸を用いた治療がより一般的な治療法となるためには、内服可能な核酸医薬の開発が必要です。また、効果と安全性の改善を目指す上で、標的とする臓器への特異的なデリバリーが重要な課題となります。

そこで我々は肝臓を標的とする核酸医薬の経口可能な製剤の開発に取り組み、その前段階として座薬又は注腸剤として用いることができる核酸医薬を世界で初めて作製しました。

【研究成果の概要】

我々は過去に開発したビタミン E を結合させた siRNA と、既に食品や薬品として使用されている脂肪酸や界面活性剤で作製した混合ミセルとを組み合わせることで、独自に脂質ナノパーティクルを形成させました(図1)。

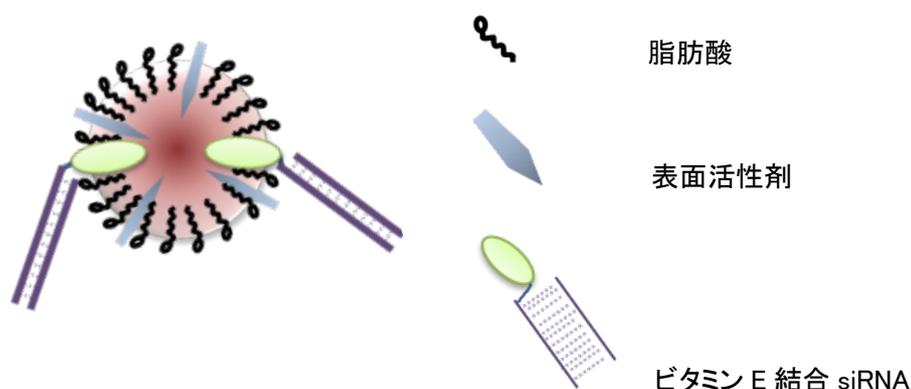


図1. ビタミン E 結合 siRNA を含む脂質ナノパーティクル

このナノパーティクルを、食後にマウスの大腸に投与することで、ビタミン E 結合 siRNA を肝臓に到達させ、標的遺伝子の発現を抑制することに成功しました(図2)。

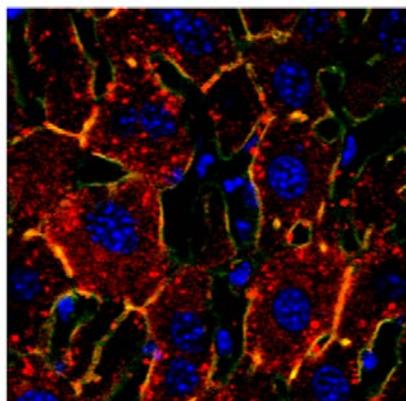


図2. 肝細胞内に導入されたビタミン E 結合 siRNA(赤く蛍光標識されたもの)

この方法は、食事中的ビタミン E が腸管で吸収されて肝臓にデリバリーされる生理的な経路を利用した方法です。食事中的ビタミン E は小腸で吸収され、血液中のリポ蛋白の一種であるカイロミクロンに取り込まれて、リンパ管を経由して肝臓に選択的にデリバリーされます。我々は、ビタミン E 結合 siRNA をナノパーティクル化して大腸に投与することで、大腸から吸収されたビタミン E 結合 siRNA がリンパ管に移行し、リンパ管内でカイロミクロンに導入されることを確認しました(図3)。体内で作られるカイロミクロンをベクターとして利用することで、より安全なデリバリー方法が確立できました。この報告は、消化管への投与で siRNA を生体内の標的とする臓器に選択的にデリバリーさせることに成功し、効果を確認した世界で初めての報告となります。

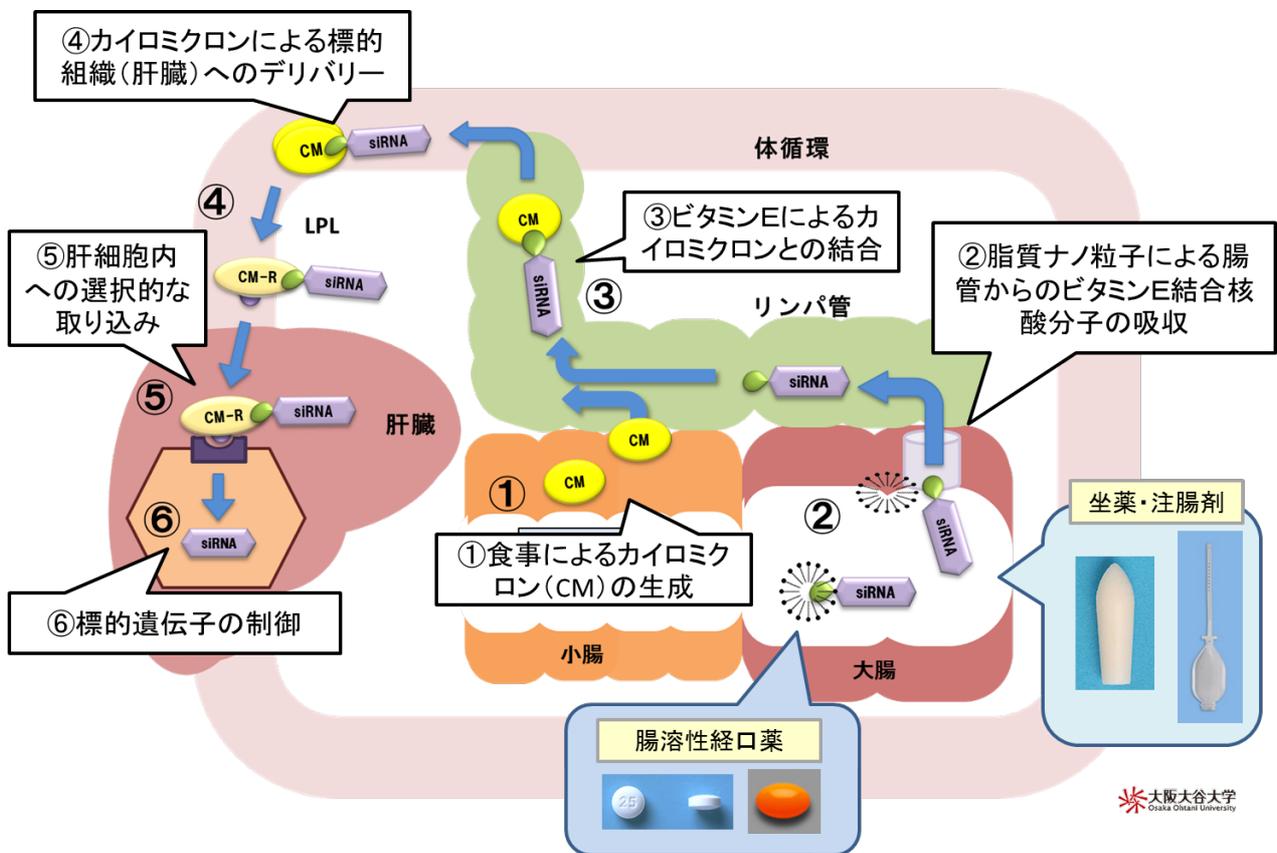


図3. ビタミン E 結合 siRNA の座薬製剤の開発コンセプト

【研究成果の意義】

- 1) ビタミン E 結合 siRNA を脂肪酸などから構成される脂質ナノ粒子に組み入れることで、世界初の腸管投与可能な核酸医薬の開発に成功しました。この方法は、さらに既存の大腸デリバリーの技術と組み合わせることで、世界で初めて経口投与可能な核酸医薬を用いた治療を可能にするものと期待されます。
- 2) 食事中のビタミン E が体内に取り込まれ、肝臓に運ばれる経路を利用しているため、肝細胞に特異的に核酸をデリバリーすることが可能であり、肝細胞が標的となる他の疾患にも応用できます。
- 3) 座薬であるため、従来の注射薬と比較して、侵襲性が圧倒的に少なく抑えられ、さらに、腸管から吸収された後は体内で作られるリポ蛋白の一種であるカイロミクロンをベクターとして利用するため、ベクターに基づく副作用のない安全で簡便な投与が可能になります。

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
脳神経病態学分野 横田 隆徳(ヨコタ タカノリ)
TEL:03-5803-5233 FAX:03-5803-0169
E-mail:tak-yokota.nuro@tmd.ac.jp

大阪大谷大学 薬学部 薬剤学講座
村上 正裕(ムラカミ マサヒロ)
TEL:0721-24-9406 FAX:0721-24-9406
E-mail:murakam@osaka-ohtani.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

大阪大谷大学 総務課 志学台広報係
〒584-8540 大阪府富田林市錦織北 3-11-1
TEL:0721-24-0452 FAX:0721-24-1515
E-mail:shigakudai@osaka-ohtani.ac.jp