

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 虚血再灌流治療後の有害事象を軽減し健康寿命を延ばすための革新的吸入ガス治療法の非臨床開発研究
プロジェクトリーダー	: 住友精化(株)
所属機関	: 住友精化(株)
研究責任者	: 小林弘祐(北里大学)

1. 研究開発の目的

非齧歯哺乳類(ブタ)の心筋虚血再灌流モデルを用いて、抗炎症効果を有するガスから成る混合ガス吸入の心筋保護効果を確認する。心筋保護効果は、心筋障害マーカと心臓切片での壊死面積で評価する。保護効果の数値目標は、虚血再灌流 4 時間後の冠動脈での梗塞領域が虚血領域の 20%程度にまで低減でき、虚血再灌流後1週間の生存率が対照群に比べ 20%以上改善することとする。心筋保護効果はガス吸入直後と1週間後にわたる遅延効果を調べ、遅延有害効果が無いことを確認する。混合ガスの各至適濃度を決定し、その濃度を与える混合ガスを高圧ガス容器に充填し、混合ガスの相互反応が無く、安定であることを確認する。

2. 研究開発の概要

①成果

急性心筋梗塞のカテーテル治療では、血流再開時に、フリーラジカルが産生し、好中球・血小板が活性化して炎症反応が起こり、心筋障害が惹起される。本研究では、混合ガスの心筋保護効果をブタのモデルで調べた。その結果、混合ガス吸入群はそれぞれのガスの単独吸入群よりも強い効果が認められた。混合ガスは相互反応せず、安定であることが確認出来た。開発体制の整備を図ったが、達成出来なかった。

研究開発目標	達成度
① 非齧歯哺乳類(ブタ)を対象に、心臓の虚血・再灌流モデルを作成し、至適混合ガス濃度と至適吸入期間を解明する。	① 混合ガスを4時間吸入することで、目標としていた梗塞領域が虚血領域の 20%程度まで低減できることを明らかにできた。この条件では、心筋障害マーカの値も低値であった。ただし、吸入期間をさらに短くできるかどうか、についての検討は時間がなくできなかったため、達成度は 80%と考える。
② 吸入ガスによる虚血再灌流後の経過の検討	② 虚血再灌流後1週間の経過を検討するための予備的検討を行った(各2例ずつ)。いずれも心機能は低下したものの、すべて生存したため、重篤な遅延有害事象はないことが確認できたが、一方で生存率を比較することはむずかしいことが明らかとなった。そこで、心機能の低下が改善されるかどうかと1週間後の虚血領域を評価する方法として、ミラーカテーテルを用いた心機能の評価が良いと考えられた。今回の2例については、混合ガスを吸入させた方が、1週間後の虚血領域は若干狭くなっており、ガス吸入の効果が期待できた。あとは、比較のための例数を増やすことで結論が得られる状況となった。達成度は、50%と考える。

<p>③ 医薬品としての混合ガスの製剤化を図る。</p>	<p>③至適濃度の各ガスを投与できる混合比の混合製剤を決定した。この組成で混合ガスが反応しないことと、6ヶ月までの経時安定性を確認できた。達成度は90%と考える。</p>
<p>④ 医薬品としての開発に向けて、研究期間終了までに開発体制を整える。</p>	<p>④ 開発体制に、投与装置メーカーと製薬会社の組入れを図った。前者は、覚醒下での投与になるので現時点での組入れは不要と判断した。後者は相応しい会社が見つからず、現時点での組入れは難しいとの結論になった。達成度は10%と考える。</p>

②今後の展開

今後は、本研究期間中に終了できなかった研究課題を引き続き行いたい。動物実験では、例数を増やして効果を確認すると同時に、吸入時間と効果の関係、遅延効果の発現について引き続き検討を加えたい。また混合ガスの経時安定性試験を継続したい。後続の公的支援プログラムに申請し、採択されれば吸入デバイスの開発と臨床研究を行いたい。

3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。

混合ガスを医薬品化する目標のうち、混合割合や安全性を確認し、安定な混合ガスの製剤化は達成された。一方、ブタ虚血性再灌流障害モデルにおける薬効評価は、実験した動物の数が少なく有効性を確立するまでには至っていない。今後、医薬品化を進めるためには製薬企業との連携が必須であり、そのための活動および戦略が今後の課題といえる。

コンセプトは斬新であり、競合品もなく、欧米での患者数は膨大なため、イノベーションを起こす可能性に期待する。