

平成 19 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名：片山化学工業株式会社

研究リーダー所属機関名：岡山大学

課題名：軟骨特異的集積ペプチド修飾リポソームによる関節リウマチ治療システムの開発

1. 顕在化ステージの目的

岡山大学基本シーズの軟骨基質集積ペプチド(CSBP)と片山化学基本シーズである GLYCOLIPO 表面修飾リポソーム技術を併せたアクティブターゲティングDDS技術を用い、軟骨破壊阻害薬をターゲティングする新規治療法の基盤研究である。プレクリニカルな動物モデル実験において、新しい分子標的薬剤導入法とその評価システムを検討し、関節リウマチ等関節変性疾患の新規治療法開発を目指す。

- ① CSBPを結合させたアグリカナーゼ特異的阻害剤による関節軟骨保護的治療法の開発。
- ② ステロイドを内包させた炎症部位標的化リポソームによる治療法の開発、顕在化により、臨床的研究方法の目処をつける。

2. 成果の概要 ※研究実施者の完了報告書より抜粋

○大学の研究成果

- 1) CSBP 結合キャリアの軟骨基質内挙動および保持性の検討において、キャリアは 30KDa 以内のタンパク質製剤が最適と判断した。
- 2) アグリカナーゼ特異的阻害剤候補の検討を行い、ヒト膝関節軟骨培養細胞において、転写因子Aの阻害剤の阻害効果 IC_{50} を $1 \mu M$ で認めた。さらに、転写因子NFATc1 はサイトカイン依存的にアグリカナーゼ遺伝子のプロモーターに結合し、転写活性を活性化することを確かめた。また、内在性アグリカナーゼ特異的阻害剤にCSBPを結合させた融合タンパク質精製に成功し、阻害活性を確認した。
- 3) 関節炎の動物モデル実験の新しい臨床評価法として、光投射型断層撮影装置を用いた関節軟骨基質の3D 蛍光イメージング法を確立した。
- 4) 薬剤内包炎症部位標的化SLXリポソームによるコラーゲン関節炎治療効果の有意性を臨床スコア・病理標本で確認した。

○企業の研究成果

本研究によって、1)軟骨基質内での、約 100 ナノリポソームの挙動を確認することができた事により、本パッケージでの薬物送達は、周辺でのリリースを目的にした送達設計が必要となる。2)リン酸プレゾニドロンを内包したリポソームの作成により、水溶性低分子薬剤のリポソームから、少量ずつ排出される徐放機能が示唆されており今後の課題と有効性が顕在化された。3)金コロイド内包リポソームの作成により、リポソームの生体内挙動での電子顕微鏡での観察が可能となり、今後の詳細な表面プローブ機能による局在化の検討等が可能となった。

3. 総合所見

当初の目標に対して期待したほどの成果は得られなかった。CSBP を利用したリポソームによるアグリカナーゼ阻害剤での関節リウマチ治療システムの可能性を顕在化することは送達などの問題があり出来なかった。代替として提案されたステロイド剤内包の SLX リポソームでは、ステロイド剤単独との比較データなどで優位性を確認する必要がある。