

標的指向型経皮吸収製剤による新規動脈硬化症治療法の開発

塚原 完

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科(薬学系)

【研究の背景】

アテローム性動脈硬化症は動脈硬化の一種で、高血圧や高血糖などの理由により血管内膜が傷害され、その隙間から血管内膜下に入り込んだコレステロールをきっかけとしたプラーク発生とその破綻が主な原因と考えられている。血清脂質であり脂質メディエーターのひとつであるアルキル LPA (AGP) は動脈硬化症の前段階で認められる血管内膜肥厚の発生に核内受容体の 1 つである PPAR γ の活性化を介して関与している。一方、我々はアンタゴニスト活性を持つ新規生理活性脂質、環状ホスファチジン酸(cPA)を発見し、AGP 依存的に誘発される内膜肥厚形成を有為に抑制することを報告した。cPA は頸動脈患部へ確実に送達され、生理活性を示しているものと考えられる。

【目 的】

環状ホスファチジン酸(cPA)は慢性炎症関連疾患の制御に関与することが示唆されるリン脂質である。申請者は cPA が PPAR γ アゴニストであるリゾホスファチジン酸により誘発される内膜肥厚形成を有為に抑制することを報告した(1) (2)。この成果は cPA を介した PPAR γ の制御機構の解明がアテローム性動脈硬化症の予防および治療に対して重要な手がかりになることを示している。本申請は我々のグループで確立した全く新しい原理に基づく動脈硬化症の予防治療法を世界に先立って開発することを目的とする。

【方 法】

Wistar ラットの頸動脈内腔に生理的濃度の AGP (5 μ M/ 50 μ L in PBS) を 60 分暴露して誘発させた内膜肥厚に対する治療効果を検討した。頸動脈エコーにて肥厚を確認後、患部へハイドロゲル-cPA を送達させた。ハイドロゲル-cPA の長期半減期を期待して経皮吸収型製剤として患部へ拡散・徐放させた。内膜肥厚患部には PPAR γ が過剰発現し、活性亢進が認められている。PPAR γ に対する cPA の Kd 値は 100 nM であり、患部に貼付すれば速やかに標的分子へ送達されることが期待される。治療開始 3 週間後に、ラットを麻酔させ、内膜肥厚患部を摘出後、組織切片を作製し、マッソントリクローム染色後、内膜中膜肥厚度(Intima-media thickness, IMT)を計測することで治療効果を検討した。

【結 果】

ヒト疾患により近い「Non-injury 内膜肥厚モデル」を利用することで、ヒトの病理像により類似した病変の形態を解析した。患部にハイドロゲル-cPA を貼付後、治療開始 3 週間後に、ラットを麻酔させ、内膜肥厚患部を摘出後、組織切片を作製し、マッソントリクローム染色後、内膜中膜肥厚度(Intima-media thickness, IMT)を計測した結果、AGPによる内膜肥厚の亢進が有意に抑制された(投稿準備中)。

【考 察】

これまでの成果からも AGP は動脈硬化症の発症に関連する重要因子であり、AGP で誘発された新生内膜肥厚において、アンタゴニスト活性を持つ cPA は PPAR γ をピンポイントとする分子標的治療薬として大きな期待を持てる分子であることが明

らかとなった。経口投与法は生体に対する侵襲は回避できるが、体循環血液に到達する前に肝臓における初回通過効果を受ける欠点があった。また、消化管を通ることによる制約もあるため、有効な経口治療薬の報告は極めて限定的であった。我々はこの問題を回避または緩和させるために、新世代の徐放性製剤の開発に注力しており、PPAR γ を分子標的とする新世代の高付加価値製剤の開発に力を入れてきた。動脈硬化性疾患の重症化は、高額な医療費が長期的に継続する患者の増加だけでなく、医療財政を大きく圧迫する。国民の健康寿命の延伸および生活の質の向上を図る上でも重要な研究成果である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

徐放化ハイドロゲル-cPA を利用して、cPA 放出をコントロールすることで投与後の分解・消失による不活性化を抑制し、cPA の血中持続性を高めることで患部への cPA の移行量を増やす効果を高めるアプローチが可能となった。これまで、様々な経皮吸収型製剤の研究開発が行われてきたが、動脈硬化症の予防または治療という観点からのアプローチは現在まで達成されていない。本申請はこれらの欠点を克服した病態疾患モデルによる新しいアテローム性動脈硬化症治療法を提案するものであり、臨床への貢献度も大きいと考えられる。

【参考・引用文献】

1. Tsukahara, T., Matsuda, Y., and Haniu, H. (2017) Lysophospholipid-Related Diseases and PPARgamma Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* **18**
2. Tsukahara, R., Haniu, H., Matsuda, Y., and Tsukahara, T. (2018) The AGP-PPARgamma axis promotes oxidative stress and diabetic endothelial cell dysfunction. *Mol Cell Endocrinol (in press)*