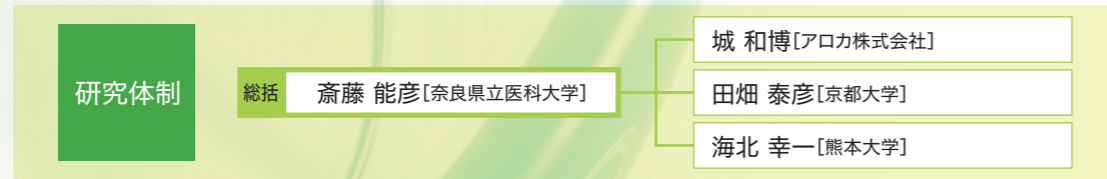


インテリジェントナノDDSを利用した 急性心筋梗塞に対する次世代型血栓溶解療法の開発と その臨床応用

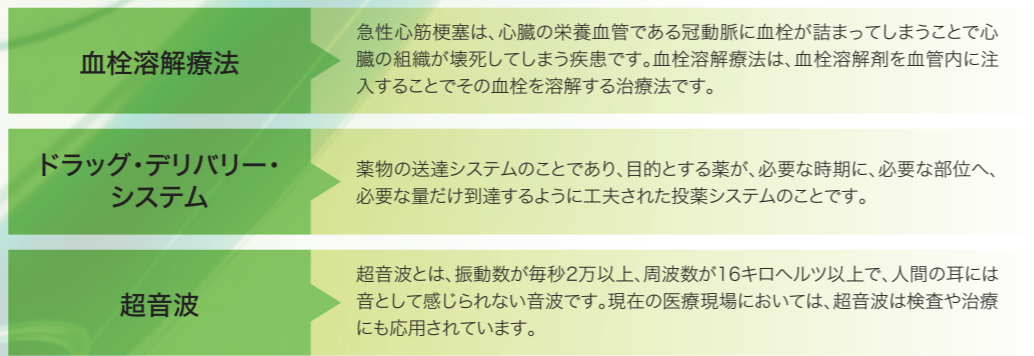
研究期間 平成18年度～平成22年度(予定)



※平成21年度における研究体制

急性心筋梗塞に対する新たな治療法

Project KeyWord

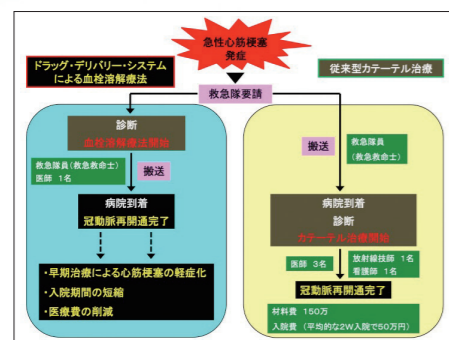


1 研究の背景・意義

急性心筋梗塞の安全かつ迅速な治療

我が国の死因の3分の1は循環器病や脳血管病であるが、近年生活習慣の欧米化にともない急性心筋梗塞の占める割合が増加しています。急性心筋梗塞の初期治療は、可及的速やかに血栓により閉塞した冠動脈を再開通させることにより、心臓の壊死サイズの拡大を抑制し、生命予後を改善することです。現在の心筋梗塞治療では、カテーテルを用いて閉塞した冠動脈を再開通させるカテーテル治療が一般的となっています。しかし、カテーテル治療では、専門病院への搬送と専門医療チームの確保が必要とされるために時間的ロスを生じ、また、高度の医療チームと高価な医療材料を使用することによる医療費の高騰を招くことになるため、迅速性および経済性という点において最良の方法とは言えません。一方、血栓溶解療法は、迅速性と経済性からはカテーテル治療より優れているものの、治療成功率が低いことや副作用が問題でありました。従って、安全性および確実性の高い血栓溶解療法を開発することにより、カテーテル治療と同等もしくはそれ以上の治療成功率を達成しつつ、迅速性かつ経済性にも優れた急性心筋梗塞治療方法

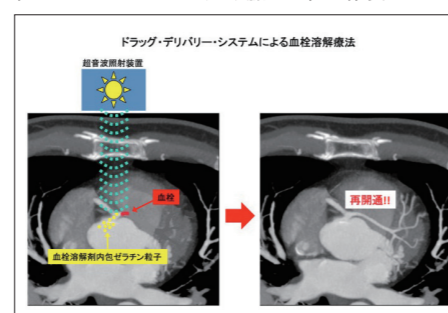
が確立できるものと考えられます。



2 研究プロジェクトの目標

安全、迅速、かつ確実な血栓溶解療法の開発

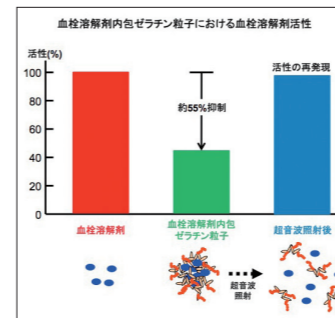
本研究プロジェクトにおいては、血栓溶解剤の活性を抑制するように血栓溶解剤を内包する直径100～200nmの粒子を作製し、その粒子を血中に投与した後に体表面から超音波を照射することにより目的とする場所でのみ粒子を破壊し、血栓溶解剤の活性を再発現し得るようなドラッグ・デリバリー・システム(DDS)を開発することを目的としています。このシステムが完成すれば、これまで血栓溶解療法で懸念された出血などの副作用を予防することが可能であり、また、救急車内でも実施可能な簡便かつ迅速な治療が確立できると考えられます。本研究では、血栓溶解剤を内包する粒子の材料としては、既に様々な食品や医薬品にも使用され、生体安全性の確立されたゼラチンを使用します。血栓溶解剤の活性を十分に抑制できる粒子が作製できれば、その粒子を破壊し、かつ活性を再発現し得る超音波の照射条件(周波数や強度)を設定し、その結果をもとに急性心筋梗塞に対する治療を目的として、前胸部より安定して照射可能な超音波装置を作製します。このシステムによる血栓溶解効果については、ウサギの動脈に血栓を作製した動物モデルおよびブタの冠動脈に血栓を作製したブタ急性心筋梗塞モデルを用いて検討を行います。以上の結果をもとに、臨床研究を行うことを最終目標としています。



3 研究プロジェクトの成果

血栓溶解剤内包ゼラチン粒子の作製

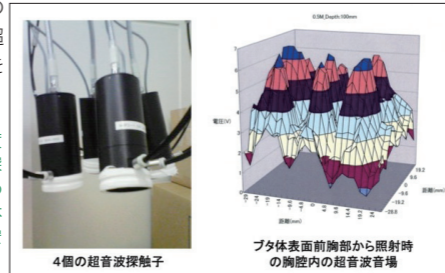
本研究では、血栓溶解剤として急性心筋梗塞に適応症として認可されている組織プラスミノゲンアクチベーターを用い、血栓溶解剤を内包する粒子材料として生体安全性の確立された豚由来ゼラチンを使用しています。1mg/mlの血栓溶解剤溶液および20mg/mlのゼラチン溶液をそれぞれ作製し、同容量で混和することにより血栓溶解剤の活性を試験管内で約55%抑制し、生体の血液中で約75%抑制し得る直径100～150nmの粒子を作製することに成功しました。さらに、この粒子に超音波を照射することにより血栓溶解剤の活性がほぼ100%回復することも確認しています。



◀ゼラチンと血栓溶解剤を混和することにより血栓溶解剤の活性が抑制され、超音波照射後に活性の再発現が確認された。

超音波照射装置の開発

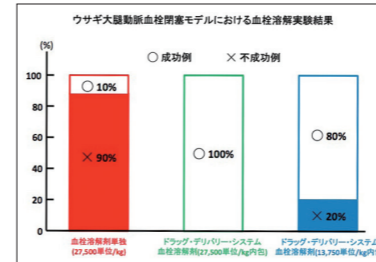
周波数が0.5、1、および2MHzの3種類の超音波探触子を作製し、各周波数において様々な超音波強度(W/cm²)を設定して、血栓溶解剤を内包するゼラチン粒子における血栓溶解剤の活性を再発現するために最適な超音波照射条件を検討しました。その結果、周波数が1MHz、強度が0.75W/cm²での超音波照射が最適であることを確認しました。この結果をもとに、急性心筋梗塞治療を目的として、周波数1MHz、強度0.75W/cm²の超音波探触子を4個組み合わせることにより体表面前胸部からの照射が可能な超音波照射装置を作製しました。



▶周波数および強度が同一の超音波探触子を4個組み合わせた超音波装置。体表面前胸部からも安定した照射が可能。

動物モデルを用いた血栓溶解効果の確認

ウサギの大動脈に血栓による閉塞病変を作製し、血栓溶解剤内包ゼラチン粒子と超音波照射を併用したドラッグ・デリバリー・システムによる血栓溶解効果について検討しました。その結果、血栓溶解剤をそのまま静脈内注射した場合と比較して、体表面から超音波照射を行いつつ血栓溶解剤内包ゼラチン粒子を静脈内注射した(ドラッグ・デリバリー・システム)場合に有意に高い血栓溶解成功率が得られ、必要とされる血栓溶解剤も減量することができました。現在、冠動脈の血栓に対する有効性を評価するために、ブタ急性心筋梗塞モデルを作製して実験を開始しています。

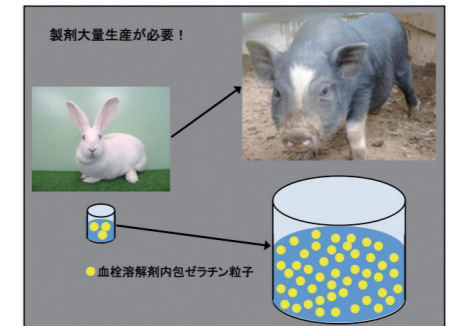


◀ドラッグ・デリバリー・システムにより血栓溶解率の向上と血栓溶解剤の減量が可能

4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

大量生産法の確立

現在、試験管内でのゼラチン粒子による血栓溶解剤の活性抑制効果については、ゼラチンおよび血栓溶解剤それぞれ少量での検討しか行えておらず、血栓溶解効果の評価についてもウサギを用いての検討までしか行えていません。これまでの結果からは、試験管内での検討においてもウサギを用いた血栓溶解実験においても、ゼラチンおよび血栓溶解剤の必要量はそれぞれ20mgおよび約1mgでありました。しかしながら、ヒト急性心筋梗塞治療を目的とするためには、ブタなどの大動物での検討が必要とされますが、ブタの体重はウサギの約20倍となるためゼラチンおよび血栓溶解剤が大量に必要とされます。そのため、ゼラチン作製に関して少量の作製時と同様に安定した大量生産法を確立する必要があります。また、ゼラチンによる血栓溶解剤の内包化に関しても少量での作製時と同様の結果が得られるかについても検討する必要があります。現在、ゼラチンの大量作製を開始しており、今後、大量作製時のゼラチンを用いて、血栓溶解剤の内包化、つまり血栓溶解剤の活性抑制率について検討する予定にしています。



製剤としての安全性の確認

本プロジェクトにおいて使用する血栓溶解剤は既に急性心筋梗塞における血栓溶解療法に臨床適応があり、超音波に関しても医療診断・治療において使用されています。また、豚由来ゼラチンに関しても、現在、様々な食品や医薬品に使用されており生体安全性が確立された材料であります。しかしながら、ゼラチンにより血栓溶解剤を内包した粒子としては新規薬品となる可能性があります。また、血栓溶解剤の活性を十分に抑制するためにゼラチンに修飾を加えた場合についても同様に新規薬品となってまいりますので、実用化のためには、その生体安全性について厳格に調査する必要があります。

したがって、今後、血栓溶解剤内包ゼラチン粒子、およびゼラチンに修飾を加えた場合にはその修飾ゼラチンについて、サルやチンパンジーなどの霊長類における抗原性試験や毒性試験などの安全性試験を実施する予定にしています。



▲霊長類を用いたドラッグ・デリバリー・システム用製剤の新規薬品としての生体安全性調査

参考文献

Kushibiki T, Tomoshige R, Fukunaka Y, Kakemi M, Tabata Y. In vivo release and gene expression of plasmid DNA by hydrogels of gelatin with different cationization extents. Journal of Control Release. 2003;90(2):207-216.

Kawata H, Naya N, Takemoto Y, Uemura S, Nakajima T, Horii M, Takeda Y, Fujimoto S, Yamashita A, Asada Y, Saito Y. Ultrasound accelerates thrombolysis of acutely induced platelet-rich thrombi similar to those in acute myocardial infarction. Circulation Journal. 2007;71(10):1643-1648.