

平成 29 年度シクロデキストリン学会賞を受賞して

熊本大学大学院生命科学研究部製剤設計学分野 有馬英俊

この度は栄えあるシクロデキストリン学会賞を受賞させていただき大変光栄に存じます。ご選出いただきましたシクロデキストリン学会の選考委員の先生方ならびに関係の先生方に心より御礼申し上げます。筆者は平成 14 年にシクロデキストリン学会奨励賞「シクロデキストリンを用いた新規ドラッグデリバリー法の開発」という題目で受賞させていただき、今回は学会賞を「シクロデキストリンを基盤分子とする統合型ドラッグデリバリーシステムの構築と医薬品原薬への応用」という題目で受賞させていただきました。

製薬産業において、医薬品原料は、低分子薬物からタンパク質性薬物（成長ホルモン、インスリン、サイトカイン、抗体）、遺伝子・核酸医薬、細胞性医薬（幹細胞や iPS 細胞）さらにはマイクロ・ナノマシンへと進化し続けています。医薬品は医薬品原料だけではなく、その有効性を最大化し、その副作用を最小化するために、医薬品添加剤や薬物担体などを適切に配合し、また最適な処方および製造法で仕立て上げるもので、その領域は、製剤と呼ばれています。現在、私は、熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）製剤設計学分野教授として、「製剤学の発展と世界の健康・医療への貢献」という研究室の理念の下、「シクロデキストリンを基盤分子とする統合型 DDS の構築と医薬品原薬への新展開に関する研究」に鋭意従事し、最近、次のような研究成果を公表してきました。

1) 服部憲治郎先生との共同研究により、 β -シクロデキストリン (β -CyD) のすべての 1 級水酸基にカプロン酸をスペーサーとしての葉酸を修飾した葉酸修飾- β -CyD が、ドキソルビシン、ビンブラスチン、パクリタキセルと極めて安定な包接複合体を形成し、葉酸受容体- α を過剰発現するがん細胞を移植したマウスに静脈内投与後、効率的にがん組織に移行し、その後、がん細胞膜上に過剰発現する葉酸受容体- α 選択的に CLIC/GEEC 経路を介して細胞内に取り込まれ、移行したエンドソーム中で複合体が解離し、遊離の抗がん剤が細胞核に移動し、優れた抗腫瘍効果を発現するとともに、心毒性などの副作用を軽減することを見出しました。

2) CyD がポリエチレングリコール (PEG) と難水溶性の擬ロタキサンと呼ばれる超分子複合体を形成することを利用して、タンパク質性薬学部の徐放性担体としての有用性を見いだしました。また最近、タンパク質性薬物に PEG を修飾すると生体内半減期は延長するものの、生物活性が著しく低下するという欠点の克服を企図して、 β -CyD に PEG を修飾した化合物とタンパク質にアダマンタンを修飾した化合物の両者を溶液中で混合することにより、ホスト-ゲスト相互作用を介した超分子複合体を自発的に形成させ、タンパク質性薬物（インスリンおよびブロメライン）の生体内半減期の延長だけでなく、生物活性をも保持した新規 PEG 化技術を構築しました。さらに高分子量の PEG と α -CyD または γ -CyD を溶液中で混合することにより調製した擬ロタキサンが、4 種の市販の抗体製剤の安定性

を著しく改善することを見出しました。

3) 遺伝子 (pDNA) や核酸医薬 (siRNA、shRNA、デコイ DNA、マイクロ RNA) を効率よく細胞内に導入後、細胞内小胞の一つであるエンドゾーム膜の統合性を低下させることにより、遺伝子や核酸医薬を積極的に細胞質に移行させ得るデンドリマー/ α -シクロデキストリン (α -CDE) 結合体を構築し、その高い遺伝子発現および遺伝子発現抑制効果を見出しました。さらに最近では、 α -CDE 結合体にラクトース、マンノース、フコースや葉酸などのターゲティング素子を修飾することにより、それぞれ肝実質細胞、M2 マクロファージ、クッパー細胞、がん細胞へ能動的に遺伝子医薬や核酸医薬をターゲティングできることを明らかにすること、また、各種疾患モデルマウスに遺伝子や核酸医薬 (siRNA、デコイ DNA、miRNA) との複合体を静脈内投与すると、マウスの生存率の延長などの有効性が示されるとともに血液生化学検査値や臓器障害などの副作用を認めない新規遺伝子・核酸医薬デリバリーシステムを構築できることを明らかにしました。

4) ブリディオオン[®] は、筋弛緩剤 (ロクロニウム、ベクロニウム) を選択的に包接して不活化する世界初の薬剤であると同時に、シクロデキストリン自体が医薬品原薬として世界で初めて認可された薬剤でもあります。また、2-ヒドロキシプロピル- β -CyD (HP- β -CyD) は、ニーマン・ピック病 C 型 (NPC) の治療に人道的使用され、また現在、米国において VTS-270 (脳室内投与) および Trappsol[®] Cyclo[™] (静脈内投与) の臨床試験が進行中で、今後の治験の行方が注目されています。これらのことが契機となり、私達はシクロデキストリン自体が色々な疾患に対する治療薬となりうる可能性について検討を行ってきました。例えば、葉酸修飾メチル- β -CyD は、葉酸受容体- α を過剰発現したがん細胞を移植したマウスに静脈内単回投与後、完全ながん細胞の増殖を抑制し、そのマウスは 100% の生存率を示すこと、また高い安全性を有することを明らかにしました。さらに大変興味深いことに、そのがん細胞の細胞死はミトファジーによることを明らかにしました。また同様な結果は、葉酸受容体- α を過剰発現するヒトがん細胞を移植したヌードマウスでも観察されました。さらに、佐賀大学医学部附属病院の木村晋也教授との共同研究により、HP- β -CyD が抗白血病効果を有することを見出しました。さらに熊本大学医学部附属病院薬剤部の城野博史先生との共同研究により、グルクロニルグルコシル- β -CyD が、トランスサイレチン型家族性アミロイドニューロパチーモデルラットにおける TTR アミロイド線維形成に対して著明な抑制効果を示すことを明らかにしました。さらにはジメチルアセチル- β -CyD が、D-ガラクトサミントリポ多糖類によって誘発された敗血症に対して有効であることなどを明らかにし、治療薬シーズとしての CyD の可能性について挑戦を続けています。

末筆になりましたが、この間、私をご指導いただきました上釜兼人先生、平山文俊先生をはじめ熊本大学薬学部製剤学研究室同門の皆様ならびに研究室のスタッフ・学生ならびに熊本大学内外の共同研究者の皆様にもこの場を借りて御礼申し上げたいと思います。また、シクロデキストリンをご恵与いただきました日本食品化工、塩水港精糖、シクロケム、Cyclolab の皆様に心より御礼申し上げます。