

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462758

研究課題名(和文)抗体および生理活性物質の眼内ドラッグデリバリーシステムの開発

研究課題名(英文)Development of new intraocular drug delivery systems for antibodies and bioactive proteins

研究代表者

安川 力(YASUKAWA, Tsutomu)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00324632

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：血管内皮増殖因子(VEGF)阻害薬硝子体内注射が、滲出型加齢黄斑変性、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して認可され、視力予後は改善したが、しばしば繰り返し治療が必要であり、薬物を徐放できるドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発が望まれる。ゼラチンゲルに増殖因子やサイトカインなどを結合させ徐放させることにより増殖硝子体網膜症モデルを作製した。また、組織プラスミノゲンアクチベータ(tPA)のフィブリン溶解作用がVEGF阻害薬にない効果を発揮できることを基礎実験、臨床実験から実証中である。また、新規DDSの開発研究を行っており、特許申請準備中である。

研究成果の概要(英文)：Since anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapies have been commercially available for the treatment of exudative age-related macular degeneration, myopic choroidal neovascularization, and macular edema secondary to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion, visual outcomes are greatly improved. However, many patients should be treated repeatedly. One of strategies to address this issue is the development of drug delivery systems to achieve controlled release of drug. We confirmed the feasibility of slow release of growth factors and cytokines impregnated into gelatin hydrogel by making an experimental model of proliferative vitreoretinopathy in rabbits. Also we currently perform clinical and basic researches to evaluate additional impacts of tissue plasminogen activator, a fibrinolytic serine protease on choroidal neovascularization, which may be not obtained by anti-VEGF monotherapies. Furthermore, we prepare for a patent regarding a new drug delivery system.

研究分野：眼科

キーワード：ドラッグデリバリーシステム 眼科 加齢黄斑変性 網膜

1. 研究開始当初の背景

(1) 加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) は、光線暴露を起因とする眼の加齢変化を背景に、黄斑下の炎症により脈絡膜新生血管が発生する滲出型と徐々に網膜視細胞、網膜色素上皮、脈絡膜毛細血管が萎縮に至る萎縮型が存在し、いずれの病型においても、末期には中心視野障害、視力低下を来す。欧米先進国における成人の失明原因の首位であり、我が国でも約70万人が罹患し、失明原因の第4位に位置し、近年の生活様式の欧米化に伴い、増加傾向にある。現在、国内に多い滲出型 AMD に対して、光線力学的療法に加え、2008 年末より抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 療法が登場し、約3割の患者は矯正視力 0.5 以上を維持できるようになった。しかし、現在のラニビズマブ (商品名: ルセンティス®) を初めとした抗 VEGF 療法は、薬価が高額な上、1度の硝子体内注射で約1ヶ月しか薬効を維持することができず、しばしば頻回の投与が必要となる。AMD は加齢による慢性疾患であるため、治療を行っても生涯にわたって再燃を繰り返し、結局、視力低下に至る症例も多く、患者の精神的、肉体的、経済的負担、医療経済の圧迫、高齢化社会における QOL の低下など社会的にも多くの問題があり、新たな治療法の開発が求められる。

(2) 現在の抗 VEGF 薬の頻回の硝子体内注射の現状を克服するための1つの手段として、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の応用が挙げられる。我々のグループは、生体分解性高分子を用いた眼内薬物徐放システムを応用した DDS 製剤の開発を世界に先駆けて行ってきた。現在、臨床試験が行われているステロイド徐放製剤 (Ozurdex®や DE-105 など)の開発に貢献

しているものとする。しかし、抗体やサイトカインなど、水溶性、高分子量でかつ生理活性を有する蛋白の徐放は一般的な方法では難しい。このような生理活性物質の徐放のために、我々は、ゼラチンハイドロゲルを用いてポリイオンコンプレックスによる生理活性物質の基材への結合、徐放の研究を行って来た (Yang CF, Yasukawa T, et al. *Ophthalmic Res*, 32:19-24, 2000; Yasukawa T, et al. *Expert Rev Ophthalmol*. 6:657-667, 2011)。また、我々は脈絡膜新生血管に対して、水溶性高分子による薬物の標的指向化 (ターゲティング) に関する研究にも着手しており、インターフェロンのターゲティングの有効性を確認している (Yasukawa T, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 43:842-848, 2002)。このように、ノウハウ、設備の面を加えて、我々の得意とする DDS の応用研究を進めれば、今後もこの分野で臨床応用により直結した最先端の研究を行っていくことができるものと確信する。我々の黄斑を標的とした新しいより効率のよい薬物徐放システムの開発が、治療回数の減少、治療薬の効果を増強し、副作用を軽減できるものと考えられる。また生理活性蛋白の DDS 製剤が開発できれば、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症に合併する黄斑浮腫の治療や、これまで治療法がなかった網膜色素変性症などの新たな治療法につながる可能性もある。

2. 研究の目的

加齢黄斑変性は先進諸国における成人失明の主要原因で、国内に多い滲出型では、黄斑下に脈絡膜新生血管が発生し、進行例では不可逆的な視力障害の原因となる。抗血管内皮増殖因子療法により一定期間の評価では平均視力の改善が得られるようになったが、高額な医療費に加え、生涯にわたって頻回の硝子体内注射を必要とする症例も

多く、長期的な視力維持は困難である。我々は、頻回の硝子体内注射が必要な現在の問題を克服するために、ドラッグデリバリーシステム (DDS) を応用して、抗体やサイトカインといった生理活性蛋白の硝子体内での薬効持続期間の延長できる薬剤、また、標的指向化による全身投与可能な薬剤の開発を目的とする。新規 DDS 製剤の開発により、患者コンプライアンスの向上、治療効果の改善、医療費削減を期待できる。

3. 研究の方法

(1) 塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor: bFGF) とインターフェロン (IFN) を、酸性ゼラチン (等電点: 4.9) と塩基性ゼラチン (等電点: 9.0) より作製したマイクロスフェアに含浸し、bFGF 含浸マイクロスフェアをまず家兔の網膜下に注入、1週間後に IFN 含浸マイクロスフェアを注入して、増殖性硝子体網膜症の発生率を評価した。

(2) マウスレーザー脈絡膜新生血管モデルを作製し、これらに対し、組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA) 硝子体内注射し、脈絡膜新生血管への効果を蛍光眼底造影と免疫組織学的に考察した。

4. 研究成果

(1) ゼラチンハイドロゲルにポリイオンコンプレックスを介して塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) が結合できることを利用して、bFGF と IFN 含有ゼラチンマイクロスフェアを作製して、家兔網膜下に順に移植することにより増殖硝子体網膜症モデルを作製できた。これにより病態解明が可能となる他、サイトカインの徐放が可能であることが示された。

(2) マウスレーザー脈絡膜新生血管モデルに

おいて、組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA) 硝子体内注射により、フィブリン析出の減少と血管新生抑制を認めた。臨床での tPA とラニズマブの併用の有用性も報告しており、今後も tPA の有効性と安全性の基礎データを集積する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計4件)

Kachi I, Yasukawa T, Kato A, Takase N, Morita H, Kubota A, Hirano Y, Uemura A, Ogura Y. Combination therapy with intravitreal tissue plasminogen activator and ranibizumab for subfoveal type 2 choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60:179-186. 査読有 doi: 10.1007/s10384-016-0434-4

Ogura S, Yasukawa T, Kato A, Kuwayama S, Hamada S, Hirano Y, Uemura A, Yoshida M, Ogura Y. Indocyanine green angiography-guided focal laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2015;234:139-150. 査読有 doi: 10.1159/000437360

Yasukawa T. Response-based individualized medicine for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol*. 2015;10:105-112. 査読有 doi: 10.1586/17469899.2015.1019473

Kato A, Yasukawa T, Suga K, Hirano Y, Nozaki M, Yoshida M, Ogura Y. Intravitreal ranibizumab for patients with neovascular

age-related macular degeneration
with good baseline visual acuity.
Ophthalmologica 2015;233:27-34. 査
読有
doi: 10.1159/000368249

〔学会発表〕(計1件)

Kozaki Y, Kimura M, Yasukawa T, Kato
A, Yoshida M, Ogura Y. Pneumatic
displacement of submacular hemorrhage
associated with age-related macular
degeneration. ARVO, 2015.05.03-07,
Denver, USA.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：眼科薬物徐放装置

発明者：安川 力

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2016-093496

出願年月日：平成 28 年 5 月 6 日

国内外の別：国内

取得状況(計0件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

安川 力 (YASUKAWA, Tsutomu)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教
授

研究者番号：00324632

(2)研究分担者

野崎 実穂 (NOZAKI, Miho)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：00295601

小椋 祐一郎 (OGURA, Yuichiro)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：70191963