

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：24601
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2020
課題番号：19K16956
研究課題名(和文) ドラッグデリバリーシステムを応用した腎毒性を軽減できるナノヨード造影剤の開発

研究課題名(英文) Development of nano-iodine contrast agents that can reduce nephrotoxicity by applying drug delivery systems

研究代表者
越智 朋子(Ochi, Tomoko)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：60773273
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：未処置ラット、5/6腎摘出ラットにイオパミドール、イオパミドール含有リポソーム(IPL)を投与し、腎機能への影響を評価した。この結果、イオパミドール大量投与群では、未処置ラット、5/6腎摘出ラットともに造影剤投与後に腎機能の悪化が見られたが、腎不全モデルである5/6腎摘出ラットにIPLを大量に投与しても腎機能への影響や腎の組織学的変化は見られず、イオパミドールに比べてIPLの腎毒性が低いことが示された。これまでの結果に文献的な考察を加えて論文にまとめ、投稿を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義
画像診断は病態を低侵襲に可視化・診断し、治療へ応用していくため不可欠となっている。高い精度の画像診断を行うために造影剤の使用が必須となっているが、その中の一つヨード造影剤の副作用である腎毒性は、高齢者、慢性腎不全、糖尿病患者の増加が顕著な本邦においては解決が急務な重要な課題の一つであり、腎毒性を低減できるヨード造影剤の開発が期待されている。
本研究は、最新のナノテクノロジーを用いたドラッグデリバリーシステム(DDS)であるリポソームにヨード造影剤を内包させることで、腎毒性を低減するナノDDS造影剤を開発し、その体内動態の解明と画像による可視化を実現し臨床応用することを目的とする。

研究成果の概要(英文)：We administered Iopamidol and Iopamidol-containing liposomes (IPL) to untreated rats and 5/6 nephrectomy rats, and the effects on renal function were evaluated. The results showed that both untreated rats and 5/6 nephrectomy rats in the high-dose Iopamidol group showed worsening of renal function. In contrast, high-dose IPL administration to 5/6 nephrectomy rats did not show any effect on renal function or histological changes in the kidney, indicating that IPL is less nephrotoxic than Iopamidol.
We plan to summarize our results in a paper with literature discussion and submit it for publication.

研究分野：放射線診断

キーワード：ナノDDS造影剤 リポソーム ヨード造影剤

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

生体膜の構成成分であるリン脂質分子が水中で集合形成したリポソームは、生体適合性の高いナノカプセルとして、遺伝子治療や抗がん剤など医療分野でドラッグデリバリーシステム(DDS)として実用化されている。研究協力者の酒井 宏水(奈良医大化学教室・教授)は、これまでにリポソームを使った人工赤血球製剤の研究を進めてきた。

一方、画像診断は、医療分野において生命現象を可視化し、その情報により形態学的・生理学的に診断する技術であり、特にがん診療においては、治療ストラテジーの決定に必要不可欠である。さらに造影剤を用いることでその精度は高まり、様々な疾患の診断法に実用化されているが、本邦では高齢者や慢性腎不全・糖尿病患者の増加が急速に進んでいるため、ヨード造影剤による腎障害が大きな問題となっている。腎障害の機序は明確になっていないものの、水溶性ヨード造影剤が排泄される際に起こす腎血管攣縮による腎虚血、尿細管細胞の障害等が指摘されている。従って、腎毒性を低減させるヨード造影剤の開発は急務である。

申請者らは、一般にリポソームの粒子径は100~300 nm程度に調節でき、腎系球体で濾過されることは無いことに着目した。つまり、ヨード造影剤をリポソームに内包させて投与すれば、ヨード造影剤の腎毒性を回避できると考えるに至った。一般的にCT検査で用いられるヨード造影剤は粘度が高く、一般的なりポソーム調製法では、高濃度のヨード造影剤を内包させることは困難であったが、研究協力者の酒井宏水はこれまでの研究を基に、様々なリポソーム調製法を検討し、極めて簡単に高濃度・高粘度水溶性ヨード造影剤を内包したりポソームを大量に調製する方法を確立した。これにより造影剤の基本的特性は維持しながら、浸透圧・化学毒性・疎水性による尿細管障害を低減させることが可能となり、従って、腎毒性を低減させることが可能になると考えた。

参考文献

1. Sakai et al. J Pharmacol Exp Ther.2004; 311(3): 874-884
2. Taguchi et al., Drug Metab Dispos 2009; 37: 1456-1463
3. Xu et al., Theranostics 2019; 9(5): 1323-1335
4. Sakai et al., J Intern Med. 2008;263:4-15
4. Kure et al., Langmuir 2017; 33(6): 1357-1540

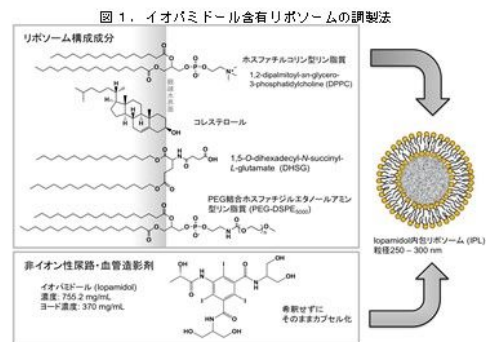
2. 研究の目的

ナノテクノロジーを用いたリポソームに既存のヨード造影剤を含有させたナノDDS造影剤であるイオメプロール含有リポソーム(Iomeprol-liposome: IPL)を開発し、腎毒性を低減させることを研究の目標とする

3. 研究の方法

(1) ナノDDS造影剤の開発：リポソームに造影剤の一つであるイオメプロール溶液(イオメロン400)を含有させる方法を確立する。脂質成分として主成分のホスファチジルコリン型リン脂質

1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine (DPPC)、脂質膜の安定化剤であるコレステロール、負電荷を帯びた合成脂質：1,5-O-dihexadecyl-N-succinyl-L-glutamate (DHSG)、粒子表面をポリエチレングリコール(PEG, 分子量5,000)で修飾させるため、PEGを結合したホスファチジルエタノールアミン型リン脂質(DSPE-PEG5000)から構成された脂質粉末を用いる【図1】。予備試験の結果、イオメプロールのカプセル化効率は約40%、粒子径は約350 nmを達成している。カプセル化効率の向上、安定的な大量調製を目指し、脂質組成、混練の最適条件の設定をおこなう。



(2)ラット腎不全モデルの作成とナノDDS造影剤の腎機能への影響の評価

15週齢の無処置および5/6腎摘出後の雄性Sprague-Dawley (SD)ラットを7群に分け、造影剤を投与し、腎機能について検討する。(A)コントロール群(n=5)、(B)無処置ラット+既存造影剤通常量投与群(n=6)、(C)無処置ラット+既存造影剤大量投与(n=6)、(D)5/6腎摘出ラット+既存造影剤通常量投与群(n=3)、(E)5/6腎摘出ラット+既存造影剤大量投与群(n=6)、(F)5/6腎摘出ラット+IPL通常量投与群(n=3)、(G)5/6腎摘出ラット+IPL大量投与群(n=6)。既存造影剤・IPLの通常量投与群は一回あたり0.74g iodine/kg rat weight相当、既存造影剤・IPLの大量投与群は一回あたり3.7g iodine/kg rat weight相当を投与する。また、同時に生理食塩水を投与し、既存造影剤・IPLと生理食塩水を合わせた一回の投与容積を40ml/kg rat weightとした。1日目と3日目に既存造影剤またはIPLと生理食塩水を経静脈的にゆっくり投与した。2

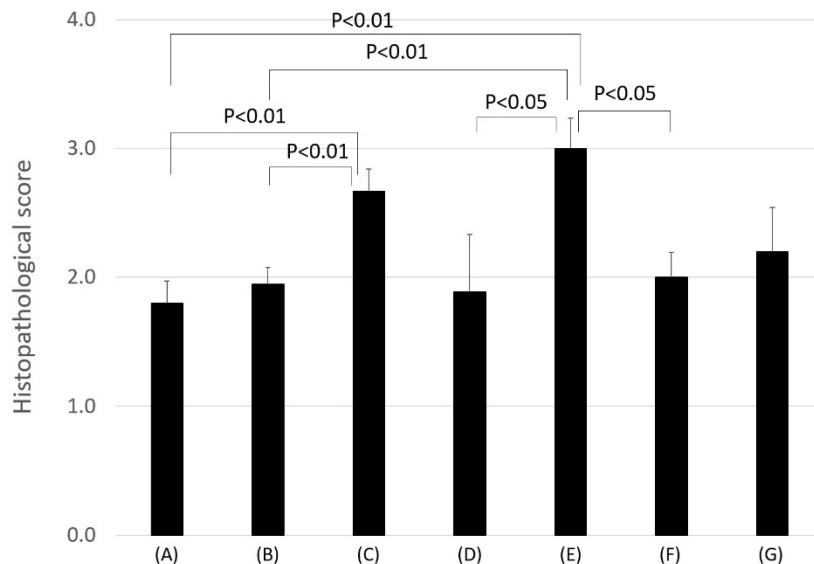
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

回目の投与後、24 時間後に犠牲死させ、血液生化学検査 (Alb, BUN, Cre, Na, K, Cl)、尿検査 (Cre, Alb) を行い、腎機能への影響について評価を行う。同時に腎摘出し、組織学的に尿細管への影響について比較検討する。

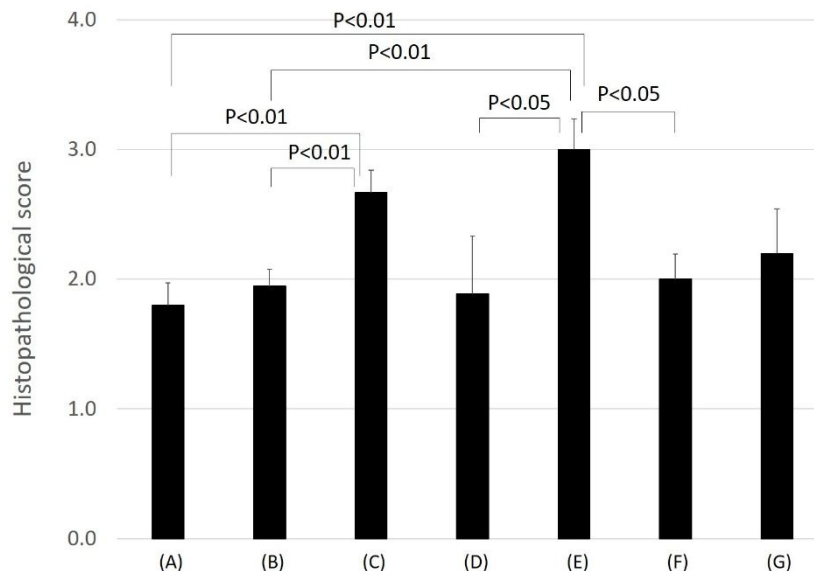
4. 研究成果

(1) 粒子径は 277 ± 8.4 nm、ヨード濃度は 193.4 ± 13.1 mg/ml、脂質濃度は 15.6 ± 1.4 g/dL と、高濃度のヨード造影剤を含む IPL を安定して調製可能となった。

(2) 無処置ラット + 既存造影剤大量投与群、5/6 腎摘出ラット + 既存造影剤大量投与群で腎機能の悪化が見られた。これに対し、5/6 腎摘出ラット + IPL 大量投与群では明らかな腎機能の悪化はみられなかった。



腎の組織学的検討では、無処置ラット + 既存造影剤大量投与群、5/6 腎摘出ラット + 既存造影剤大量投与群で造影剤腎症の組織学的特徴とされる尿細管上皮の泡沫状変性が高度に認められた。これに対し、5/6 腎摘出ラット + IPL 大量投与群では泡沫状変性の程度が低かった。



これらの結果から、既存造影剤と比べて IPL の腎毒性が低いことが示された。

また、IPL 大量投与後のラットで尿蛋白が検出された。前述の結果から腎障害に伴うタンパク尿とは考えづらい。IPL は血液中の滞留時間が長く、循環血液量の増加・腎血流量の増加を引き起こすことが尿蛋白の原因と考えられた。これまでの結果に文献的な考察を加えて論文にまとめ、投稿を予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------