

報道機関 各位

東北大学多元物質科学研究所

新規ナノ粒子点眼薬の開発と緑内障治療への応用

【概要】

東北大学多元物質科学研究所の笠井均教授らによる共同研究グループは、高い眼内移行性を有するナノ粒子点眼薬の開発に成功しました。

一般的な点眼薬は角膜のバリア機能により、点眼した薬の 0.1%以下しか眼内に移行しないことが知られています。本研究は眼疾患治療薬をナノ粒子化することにより、治療薬の眼内移行性の向上と、それに伴う薬理効果の向上を目指したものです。

今回、笠井教授らは緑内障の治療薬であるブリンゾラミド(商品名:エイゾプト)に難水溶化を施した誘導体を合成し、独自のナノ粒子化技術である「再沈法^{註1}」を駆使して、ブリンゾラミド誘導体のナノ粒子点眼薬を作製することに成功しました。作製したナノ粒子点眼薬は高い薬理効果が確認され、光透過性の向上により点眼時の使用感の改善につながることが期待されます。

本研究は、独立行政法人日本学術振興会・科学研究費助成事業・基盤研究(A)、および独立行政法人科学技術振興機構・JST 復興促進センター・復興促進プログラムによる支援を受けて、東北大学大学院医学系研究科眼科教室、大内新興化学工業株式会社開発研究所のグループらとの共同研究により実施されました。

研究成果は、2017年3月14日午前10時(ロンドン時間)に、英科学誌 Scientific Reports(電子版)に掲載されます。

【研究のポイント】

- 緑内障の治療薬に難水溶化を施した誘導体を合成し、再沈法を用いてナノ粒子点眼薬の作製に成功した
- ナノ粒子点眼薬をラットに投与して眼圧降下効果を検討したところ、高い薬理効果が確認された
- ナノ粒子化により透過性の向上に成功したため、点眼時使用感の改善が期待される
- 今後、新たな眼科製剤の作製法として発展していくことが期待される

【詳細な説明】

眼の最表面の組織である角膜には、外部からの異物の侵入を防ぐためのバリア機能が有ることが知られています。表層は疎水的な角膜上皮、その次に親水的な角膜実質があります(図 1)。角膜上皮の最表層は細胞が密に接着し、タイトジャンクション^{注2}を形成しています。

一般的な点眼薬は、親水性化合物の水溶液であり、疎水的な角膜上皮を透過することが困難です。疎水的な化合物がマイクロ粒子の分散液として点眼薬に使用されることもあります。サイズが大きいため、最表層のタイトジャンクションを透過しにくいという課題がありました。そこで、疎水性化合物のナノ粒子を点眼することができれば、サイズが小さいためにタイトジャンクションを透過し、疎水的な化合物の集合体であるため、疎水的な角膜上皮も透過可能となると着想しました。さらに、ナノ粒子表面は電荷を帯びやすいため親水的な性質も有していること、また、角膜上皮で加水分解^{注3}された場合に親水的な分子となる設計にすることで、角膜実質を透過することが期待できます。

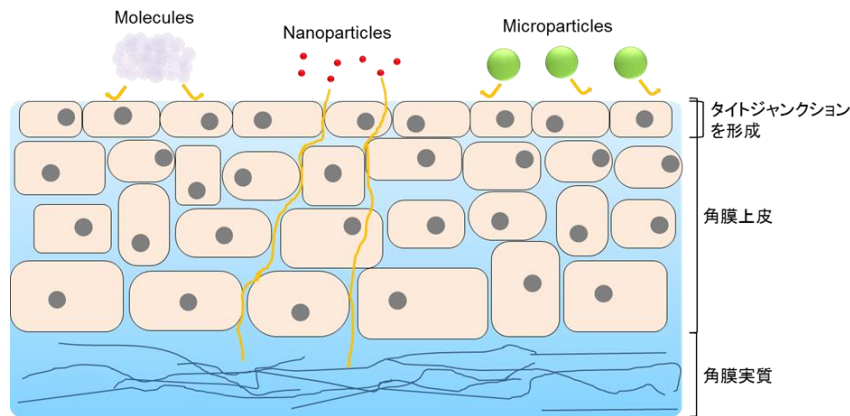


図 1. 角膜の模式図と点眼薬の眼内移行性

本研究では、ブリンゾラミドヘトリメチルロック(TML)基を導入したプロドラッグ^{注4}を用いました。ブリンゾラミド-TML プロドラッグはブリンゾラミドに疎水性置換基として TML 基が結合し、加水分解点が分子の外側に位置します。TML 基の 3 つのメチル基により、芳香環とブリンゾラミドをつなぐリンカー部分の C-C 結合の回転が抑制されているため、カルボネート結合の加水分解により生成したヒドロキシ基が、ブリンゾラミドと TML 基をつなぐアミド結合のカルボニル基に接近しやすくなり、分子内反応が速やかに進行するよう設計されています。

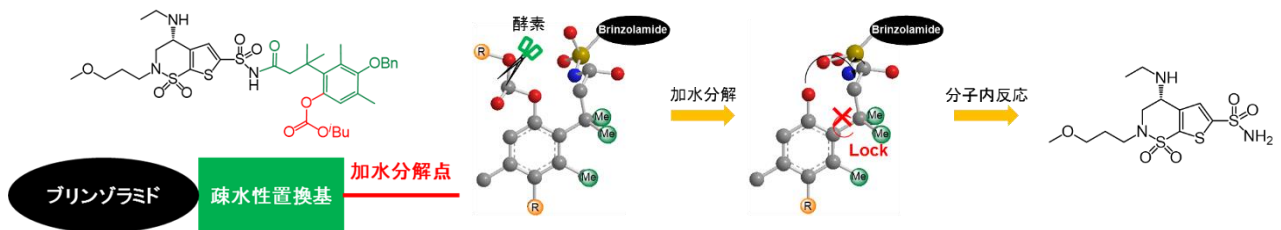


図 2. ブリンゾラミド TML プロドラッグの構造式と薬物放出機構

実際に、ブリンゾラミド-TML プロドラッグを合成し再沈法によりナノ粒子化を行ったところ、平均粒径 200 nm の球状ナノ粒子が生成していることがわかりました(図 2)。次に、薬理効果を明らかにするために TML プロドラッグナノ粒子点眼薬をラットに投与した結果、投与 1 時間後に、TML プロドラッグナノ粒子点眼薬を点眼した右眼の眼圧が、生理食塩水を点眼した左眼と比較して有意に低下しました(図 3a)。また、ブリンゾラミドの上市薬である 1% エイゾプトを点眼した場合にも同様の挙動が観測されました(図 3b)。TML プロドラッグナノ粒子点眼薬は、1%エイゾプトと比較する

と、モル濃度比で 1/5 です。そこで、1%エイゾプトを 1/5 に希釈した 0.2%エイゾプトを点眼しましたが、眼圧下降作用を示しませんでした。以上の結果から、TML プロドラッグナノ粒子点眼薬は、高い眼内移行性を示し、眼内で酵素により加水分解され、速やかにブリンゾラミドを放出するため、低濃度で眼圧下降作用を発現したのだと考えられます。

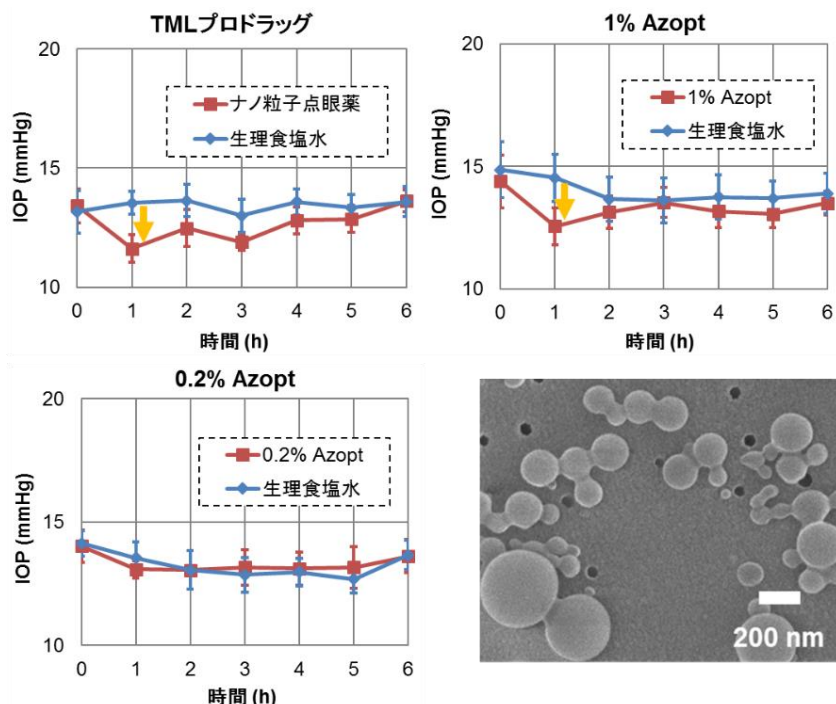


図 3. 眼圧降下作用 (TML:3a, 1%Azopt:3b, 0.2%Azopt:3c) とブリンゾラミド-TML プロドラッグナノ粒子の SEM 像

白濁の点眼薬であるエイゾプトは、点眼後に患者の視野が霞んでしまい使用感が悪いという問題点があります。そこで、作製した TML プロドラッグナノ粒子点眼薬とエイゾプトの光透過率測定を行い比較しました。その結果、エイゾプトの光透過率は、全波長域で 0.2%以下とほとんど光が透過していないことが判明しました(図 4)。一方、TML プロドラッグナノ粒子水分散液は、800 nm 付近では透過率が約 20%であり、エイゾプトと比較すると、100 倍程度の光透過率を示すことが明らかとなりました。これらの結果から、ナノ粒子点眼薬により点眼時の使用感の向上につながると期待されます。

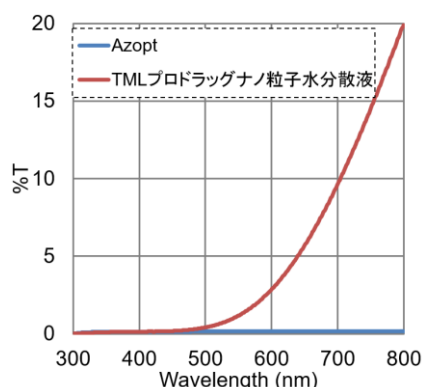


図 4. エイゾプトとブリンゾラミド-TML プロドラッグナノ粒子の光透過性

本研究で作製したナノ粒子点眼薬は、緑内障治療薬であるブリンゾラミドのみならず、様々な眼疾患の薬理活性化合物へと応用可能であると考えられます。そのため、今後、新たな眼科製剤の作製法として発展していくことが期待されます。

【用語説明】

注 1. 再沈法:対象有機化合物の溶液を貧溶媒中に注入し、急速に溶質を再沈澱させるとこで有機ナノ粒子を作製する手法

注 2. タイトジャンクション:密着結合。隣り合う上皮細胞を連続的につなぎ、様々な分子が細胞間を通過するのを防ぐ、細胞間結合のこと

注 3. 加水分解:化合物が水と反応して、分解生成物が得られる反応のこと

注 4. プロドラッグ:体内で代謝されてから効果を表す薬のこと

【論文題目】

タイトル:Creation of nano eye-drops and effective drug delivery to the interior of the eye

著者:Yoshikazu Ikuta, Shigenobu Aoyagi, Yuji Tanaka, Kota Sato, Satoshi Inada, Yoshitaka Koseki, Tsunenobu Onodera, Hidetoshi Oikawa, Hitoshi Kasai

掲載誌:Scientific Reports

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院多元物質科学研究所

教授 笠井 均 (かさい ひとし)

電話番号:022-217-5612

E-メール:hkasai@tagen.tohoku.ac.jp

東北大学大学院多元物質科学研究所

助教 小関 良卓 (こせき よしたか)

電話番号:022-217-5587

E-メール:ykoseki@tagen.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学多元物質科学研究所

総務課総務係

電話:022-217-5204

E-mail:soumu@tagen.tohoku.ac.jp