

骨疾患治療を目的としたタンパク質医薬品の骨ターゲティングシステムの開発

○佐野 淳一¹, 勝見 英正¹, 池堂 歩¹, 坂根 稔康¹, 西川 元也², 山本 昌¹

(¹京都薬大, ²京大院薬)

【目的】人口の高齢化に伴い、骨粗鬆症や癌骨転移などの骨疾患治療の重要性が高くなり、微量で高い活性を示す生理活性タンパク質を利用した治療法の開発が期待される。しかしながら、骨への血流は少なく、また高分子が移行しにくい組織構造であることから、タンパク質の骨移行性は十分とは言い難い。従って、タンパク質医薬品を利用した骨疾患治療には、タンパク質を骨に効率よく送達する方法論の開発が必要である。P-C-P 骨格を有する bisphosphonates (BP) は、骨に高い親和性を持つことから、BP 修飾によるタンパク質の骨ターゲティングが期待される。そこで本研究では、BP を利用した骨ターゲティングシステムの合理的開発を目的に、物性の異なる BP 修飾タンパク質を用いて基本的な体内動態特性を明らかにするとともに、骨転移抑制の可能性について検討した。

【方法】Bovine serum albumin (BSA)、mouse interferon γ (IFN γ)、human recombinant superoxide dismutase (SOD) のカルボキシル基に対して、アミノ基を有する BP である alendronate (ALN) を縮合反応させることにより 1 分子あたり約 3 個の ALN が結合した修飾体を得た。¹¹¹In 標識体を用いマウス静脈内投与後の体内動態を評価した。ルシフェラーゼを発現するマウスメラノーマ細胞 B16-BL6/Luc を心注して作製した骨転移モデルマウスを用い、SOD 誘導体による骨転移抑制効果を評価した。

【結果・考察】静脈内投与 180 分後、BSA、IFN γ 、SOD の骨移行率は、それぞれ投与量の約 2.1%、5.0%、0.3% となった。一方、BSA-ALN、IFN γ -ALN、SOD-ALN は、それぞれ約 9.5%、10.8%、10.3% となり未修飾タンパク質と比較して、2.2~34 倍の高い骨移行性を示した。SOD-ALN は、SOD と比較して高い癌骨転移抑制効果を示したことから、ALN 修飾による骨ターゲティングの有用性が証明された。