

28Q-am08S

炎症性腸疾患に対する新規ナノ医薬の開発に向けて ～水酸化フラーレンの構造・活性相関に関する基礎情報の収集～

○永野 貴士¹, 吉岡 靖雄¹, 山下 浩平¹, 平 茉由¹, 青山 道彦¹, 吉田 徳幸¹, 角田 慎^{2,3}, 中山 博之¹, 藤尾 慈¹, 青島 央江⁴, 小久保 研⁵, 大島 巧⁵, 鍋師 裕美⁶, 吉川 友章¹, 東阪 和馬¹, 堤 康史^{1,2,3} (¹阪大院薬, ²医薬基盤研, ³阪大MEIセ, ⁴VC60, ⁵阪大院工, ⁶国衛研)

【目的】潰瘍性大腸炎、クローン病からなる炎症性腸疾患 (IBD) は、消化管に原因不明の炎症を起こす難治性疾患である。現在、本疾患に対して様々な治療薬が用いられているものの、不応例や副作用等の問題から新たな作用点に基づく新規治療薬の開発が望まれている。本観点から我々は、強力な抗酸化作用・抗炎症作用を有するフラーレンに着目し、主剤がナノマテリアルである、本邦発のナノ医薬開発に挑戦してきた。これまでに我々は、フラーレンの水酸化により、製剤化するうえでの致命的問題点である凝集性を克服でき、大腸炎モデルマウスに対して、既存の治療薬に優る治療効果を発揮し得ることを、Nano-Safety Design (NSD) 研究により見出ししてきた。本研究では、メディシナルケミストリーへの将来展開を念頭に、異なる数の水酸基を有する水酸化フラーレンを用いて、抗炎症作用の指標としてサイトカイン産生抑制能を比較検討した。

【方法・結果・考察】本検討では、水酸基を 12 個 ($C_{60}OH_{12}$)、24 個 ($C_{60}OH_{24}$)、36 個 ($C_{60}OH_{36}$) または 44 個 ($C_{60}OH_{44}$) 導入した水酸化フラーレンを用いた。まず、溶媒中における粒子サイズを検討したところ、 $C_{60}OH_{12}$ と $C_{60}OH_{24}$ は約 100 nm であり、 $C_{60}OH_{36}$ と $C_{60}OH_{44}$ は約 1 nm であった。次に、マウスマクロファージ細胞株をリポ多糖で刺激し、IL-6 産生量を測定した。その結果、水酸化フラーレン添加により、既存の抗酸化剤である N-acetylcysteine 作用群に優る効果を示し、特に $C_{60}OH_{24}$ が最も強い効果を有していた。以上から、水酸化フラーレンは、水酸基数に関わらず、サイトカイン産生抑制能を有することが示唆された。一方で水酸化フラーレンの効果は、水酸基数の違いにより変動したことから、より有用な水酸化フラーレンの開発に向けて、水酸基数や修飾官能基の最適化を図る必要がある。今後は、Nano-Safety Science (ナノ安全科学; NSS) との融合により、ナノ医薬開発をさらに加速する予定である。