

論文要旨

区分	甲	氏名 田 湊 良
<p data-bbox="199 519 311 551">論文題名</p> <p data-bbox="247 566 954 598">表面脱アセチル化キチンナノファイバーの医薬への応用</p> <p data-bbox="199 663 341 694">論文の要旨</p> <p data-bbox="199 710 1422 981">最近、カニ殻から得られるキチンを脱アセチル化し、グラインダー処理をした表面脱アセチル化キチンナノファイバー (SDACNFs) が Ifuku らによって開発された。この SDACNFs は、ファイバー内部はキチン、表面はキトサンであるため、表面に存在するアミノ基の静電的反発により、脱アセチル化度の低いキチンナノファイバー (CNFs) よりも高い分散性と生理活性 (創傷治癒促進作用、脂質吸着作用) を有することが報告されている。本研究ではナノファイバー化により分散性の向上した SDACNFs の医薬分野への応用を行った。</p> <p data-bbox="228 996 746 1028">以下に本研究で得られた知見を総括する。</p> <p data-bbox="199 1093 1414 1171">1. 5/6 腎臓摘出ラットにおける SDACNFs の腎不全進行および酸化ストレスの抑制に関する検討</p> <p data-bbox="199 1187 1422 1843">腎不全により蓄積する尿毒症物質の一つにインドキシル硫酸 (IS) がある。IS は食事に含まれるタンパク質の代謝物であるインドールが肝臓で代謝されることで生成する。通常、IS は腎臓より速やかに排泄されるが、腎機能の低下により、IS が蓄積すると生体内で酸化ストレスを引き起こし、さらなる腎機能低下を引き起こす。したがって、インドールの吸収を抑制することが腎機能低下を抑制する重要なファクターである。In vitro でインドールの吸着能を評価した結果、SDACNFs は脱アセチル化度の低いキチンナノファイバー (CNFs) よりも高い吸着を示したことからインドールの吸着には、アミノ基の存在が重要であることが示された。また、ナノファイバーに解砕する前のナノファイバー原料である脱アセチル化キチン (DAC) より優れた吸着効果を示した。これはナノファイバー化による表面積の増大および分散性の向上に起因するものと考えられる。次に、5/6 腎臓摘出した慢性腎不全 (CRF) モデルラットに AST-120 (クレメジン®)、SDACNFs、DAC を 40 mg/kg/day でゾンデを用いて連続経口投与した結果、SDACNFs は臨床で使用されている腎不全治療薬である AST-120 よりも血中の尿素窒素やクレアチニン濃度の上昇を抑制し、AST-120 よりも高い腎保護効果を示した。これは、SDACNFs の持つ抗酸化効果等のインドールの吸着以外の多面的効果によるものと推察された。</p> <p data-bbox="199 1908 817 1939">2. SDACNFs スポンジの創傷治療に関する検討</p> <p data-bbox="199 1955 1422 2076">最近の創傷治療では創傷面を湿潤環境にすることが一般的になっており、そのための創傷被覆材が開発され、臨床の現場で使用されている。その中にキチンをスポンジ状に加工したベスキチン®がある。そこで、SDACNFs を凍結乾燥することでスポンジ状に加工した SDACNFs スポンジ</p>		

を調製し、その創傷治療効果について検討した。まず、SDACNFs スポンジの表面を SEM で観察したところベスキチン®と比較して、密な構造をしていることが示された。次に、SDACNFs スポンジの吸水性について評価した結果、ベスキチン®よりも高い吸水性を示した。このことから、SDACNFs スポンジは創傷面の水分を吸収・保持できると考え、ラット創傷モデルに応用した。その結果、SDACNFs スポンジはベスキチン®よりも早期から創傷面積の縮小効果が確認された。さらに、創傷面の HE 染色の結果も同様に SDACNFs スポンジのみ十分な皮膚の再生が観察されたことより、SDACNFs スポンジの創傷治療剤としての有用性が確認された。

3. プレドニゾロン (PD) 含有 SDACNFs/スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン (SBE-β-CyD) ゲル (PD 含有ゲル) の DSS 誘発潰瘍性大腸炎治療に関する検討

カチオン性である SDACNFs はアニオン性である水酸化ナトリウムと組み合わせることで高強度のゲルが調製可能であることが報告された。しかし、水酸化ナトリウムは強アルカリ性であるため生体への適応が困難である。そこで、我々は注射剤の添加剤としての使用実績があり、難水溶性薬物溶解作用を有するアニオン性シクロデキストリン (CyD) 誘導体であるスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン (SBE-β-CyD) に着目し、CyD の難水溶性薬物溶解作用を利用して、プレドニゾロン (PD) を封入した PD 含有 SDACNFs/SBE-β-CyD ゲル (PD 含有ゲル) を調製した。この PD 含有ゲルからの PD の放出は日本薬局方第 1 液および第 2 液において PD/SBE-β-CyD 溶液よりも徐放性を示し、その放出は Higuchi 式に従ったマトリクス型の放出であった。次に、PD 含有ゲルをラットへ経口投与したところ AUC をはじめとした血中動態パラメータが改善した。これは、CyD による PD の可溶化に加え、ゲル化による消化管内滞留性の向上に起因することを MRI とエバンスブルーを用いた消化管観察により明らかにした。次に、PD 含有ゲルを DSS (デキストラン硫酸ナトリウム) 誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスに 2 日間隔で経口投与した結果、消化管内滞留性向上による PD の AUC 増大効果を反映して、大腸の萎縮や炎症を抑制した。さらに、大腸からの出血による貧血を改善したことより、PD 含有ゲルの大腸炎に対する有用性が確認された。

以上のように、SDACNFs は、SDACNFs 単独で腎保護効果を示し、凍結乾燥することで創傷治癒促進効果を示した。さらに、ナノファイバー表面に存在するアミノ基を利用した SDACNFs/SBE-β-CyD ゲルは CyD による薬物溶解効果により、難水溶性薬物のゲル内の封入が可能であり、薬物担体としての有用性が期待された。今回得られた知見は、SDACNFs の持つ機能を利用した医薬品、薬物含有ゲル製剤などを開発する上での有用な基盤データになるものと考えられる。

[作成要領]

1. 用紙はA 4 判上質紙を使用すること。
2. 文字の大きさは10ポイント程度とすること。
3. 要旨は、2,000字程度にまとめること。
4. 本様式によりワープロ浄書すること。