

○平成29年度奨励研究

「パーキンソン病に対する新規薬物送達システム :

皮下注射ゲルによるL-DOPA徐放製剤の基礎的検討」

付属病院 准教授 中井 啓

1. 研究目的

- パーキンソン病は、脳内のドパミンの減少によって引き起こされる病気である。70歳以上では、有病率1%ともいわれており、決してまれな難病ではない。治療の一つは、不足するドパミンを内服薬で補うドパミン補充療法である。長期間内服することによる合併症として、効果が不安定になるウェアリングオフ減少や、過量投与によるジスキネジアなどが知られている。有効血中濃度を維持することが、胃や腸の動きが悪くなることによって、血中薬剤濃度の安定が困難となるためである。
- すでにパーキンソン病治療薬として広く使用されているL-DOPAに、中枢神経以外での作用を減じるためのカルビトパを加えた合剤を、直接小腸に注入する薬剤¹⁾²⁾が保険収載となった。Continuous dopaminergic stimulationの概念を実現する新規投与形態の薬剤である。胃瘻からチューブを挿入し、ポンプと薬剤カセットを持ち歩く患者負担の大きい治療²⁾であるが、いかに血中濃度の安定化が困難であるかの証とも言える。
- L-DOPAは空腸の一部でしか吸収されず、内服での徐放化製剤の開発は、困難である。徐放作用を持つパーキンソン病治療薬は、皮膚貼付薬があるが、L-DOPAではなく、ドパミンアゴニストがほとんどである。L-DOPAの徐放を試みた持続皮下注のNeuroDermが臨床治験 Phase III段階。またプロドラックを用いた治験Phase I (ONO-2160/CD 第1相試験 健康成人男性及びパーキンソン病患者を対象とした単回経口投与試験)が行なわれている。
- 本研究者らは、これまでのDrug Delivery Systemの研究³⁾から、皮下でゲル化する皮下注射薬に、この機能を持たせられないかという点に着目した。たとえば、マイクロカプセルを用いた製剤として、LH/RH誘導体のリュープリンは四週間に一度の投与であり、同様な投与経路は、注射を要する点では、侵襲的ではあるが、日常生活の不便は少なく、通院可能な患者であれば、施療可能であると考えた。

2. 研究方法

- タクリンないしハルマリン、6ヒドロキシドパミン、メチルフェニルテトラヒロドピリジン (MPTH) 等の脳内、脳室内投与によって、パーキンソン病モデルマウスを作成する。
- モデルマウスの行動を動画撮影によって観察し、正常ラットと比較し、発病の時期、進行などを予測可能かどうか検討する。
- 皮下インジェクタブルゲルにL-DOPAを包埋し、皮下注したのち、定時的採血によってその徐放性を証明する。あわせて、動物の行動解析を行い、症状の改善度合いを評価する。

3. 研究結果

- 本学で上記を遂行するためには以下の準備が必要であった。
- モデル動物の作成にあたり、小動物麻酔装置、定位脳手術装置の設置。アミノ酸分析手法の確立、動物行動解析装置およびソフトウェアの利用。
- 現在のところ、上記いずれも、準備段階である。小動物麻酔装置、定位脳手術装置は研究者独自で開発作成中であり、概念設計は終了している。動物解析装置は当初予定していた学内での技術協力が得られなくなったが、汎用のラップトップ計算機およびUSBカメラでハードウェアは実現可能

であり、ソフトウェアは、国立衛生研究所よりフリーウェアとして利用可能なもの⁴⁾を使用予定である。

- 薬剤開発については、研究代表者、協力者（筑波大学 数理物資系 教授 長崎幸夫）らは、ホウ素中性子捕捉療法にかかわる新規ホウ素ナノ製剤の開発にかかわり、その成果をあげている²⁾。本研究におけるデザインは、活性酸素種を除去するニトロキシドラジカル、アニオン、カチオンを内包させ、ポリエチレングリコールによる外骨格を有するミセルである⁵⁾。この基本骨格で設計した粒子は、たとえば局所麻酔の効果の徐法化⁶⁾、アルギニンを用いた製剤における、心筋虚血の改善（Vong LB, Nagasaki Y, 2018 personal communication）に応用可能であることが知られている。
- L-DOPA含有粒子の合成については、現在、酸化重合を回避する合成経路を試行中である。

4. 考察（結論）

パーキンソン病患者における皮下注射L-DOPA徐放製剤の可能性について、検証に値すると考えられ、基礎実験の結果が待たれる。

5. 成果の発表（学会・論文等、予定を含む）

現時点では該当なし。

今後、製法特許、用法特許について、筑波大学と合同で検討する。

その後に、研究内容を国内の学会で発表し、関係する研究者と情報交換を行う。

6. 参考文献

1) Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanagunas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A; LCIG Horizon Study Group. *Lancet Neurol.* 2014 Feb;13(2):141-9.

2) <http://www.abbvie.co.jp/info-for-hcps/info-about-our-products/info-Duodopa.html>

3) Use of boron cluster-containing redox nanoparticles with ROS scavenging ability in boron neutron capture therapy to achieve high therapeutic efficiency and low adverse effects. Gao Z, Horiguchi Y, Nakai K, Matsumura A, Suzuki M, Ono K, Nagasaki Y. *Biomaterials.* 2016 104:201-12. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.046.

4) https://www.nig.ac.jp/nig/images/research_highlights/PR20140522.pdf

<http://www.mgrl-lab.jp/DuoMouse.html>

5) Development of a long-acting, protein-loaded, redox-active, injectable gel formed by a polyion complex for local protein therapeutics. Ishii S, Kaneko J, Nagasaki Y. *Biomaterials.* 2016 Apr;84:210-8.

6) Development of a local anesthetic lidocaine-loaded redox-active injectable gel for postoperative pain management. Nagasaki Y, Mizukoshi Y, Gao Z, Feliciano GP, Chang K, Sekiyama H, Kimura H. *Acta Biomater.* 2017 Jul 15;57:127-135.