

令和5年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間報告書

研究開発課題名	イオン液体を用いた中分子医薬品（ペプチド・核酸）の非侵襲的経皮・経腸吸収促進技術の確立に関する研究	
代表機関名	国立大学法人徳島大学	
研究開発代表者	所属 役職	大学院医歯薬学研究部（薬学域） 教授
	氏名	石田 竜弘
全研究開発期間	令和3年11月30日 ～ 令和8年3月31日（予定）	

研究開発成果概要：

本研究では、開発研究代表者らが独自に見出した「医用応用可能なイオン液体を用いた中分子医薬品（ペプチド・核酸）の非侵襲的経皮・経腸吸収促進技術」の最適化と高度化を行っている。また、経鼻・経肺投与などの経粘膜投与が可能なかを検討し、本技術の更なる高度化を進めることで、様々なモダリティに対応可能でオンデマンドな治療の展開を可能とすることを目指している。

① 経皮吸収促進技術の最適化・高度化

がん抗原ペプチドを含む最適化したイオン液体処方をマウスに貼付（免疫）し、抗原選択的な免疫活性化を介して、予防的効果として免疫後に移植した腫瘍の増殖抑制、治療的効果としてあらかじめ移植していた腫瘍の増殖抑制（ともに50%以上）を達成した。siRNAを含む最適化したイオン液体処方（軟膏）を乾癬モデルマウスに毎日塗付して治療し、50%以上の肥厚抑制効果を達成した。今後も、当初の計画に従い、mRNA やタンパクの経皮吸収にまで本技術を適応できるか、検討を進めていく。

② 腸管吸収促進技術の最適化・高度化

動物個体に蛍光色素修飾デキストラン(FD)のイオン液体処方を経口投与し、FDの血中への移行性を評価した。FDは、イオン液体処方でない場合、吸収（血中への移行）はほとんど観察されなかった。一方、イオン液体処方を投与した場合、投与1時間で血中への出現が認められた。この際、腸管から血液に移行する際にも分子量の閾値が存在することが示唆された。

③ 経鼻吸収促進技術の開発

蛍光色素修飾デキストラン(FD)をモデル中分子化合物として用い、それぞれイオン液体に溶解させた後、鼻腔内に投与し、FDの血中への移行性を評価した。投与数分でFDの血中への出現が認められ、60分経過後であっても高い血中濃度が維持されていた。この際、研究開発項目2)腸管吸収腸管吸収促進技術の最適化・高度化で見られたのと同様に、分子量の閾値が存在することが明らかとなった。もちろん、イオン液体を用いない場合、全ての分子量のFDで、血中への移行は観察されておらず、イオン液体によってFDの吸収が促進されたことが明白となった。

④ モダリティ含有イオン液体の調製・最適化

経皮投与におけるペプチド・siRNAに最適なイオン液体処方の確立、提供を達成した。さらに、経口投与におけるペプチドに最適なイオン液体処方の確立、提供も達成した。経鼻投与に関して、ペプチドおよびある種の核酸の吸収性を大きく改善するイオン液体処方を見出しており、現在継続して最適処方の探索を進めている。

⑤ イオン液体の安全性評価・吸収過程における薬物相互作用の評価

ヒト結腸癌由来細胞 (Caco-2) からなる単層膜に、*in vitro* でイオン液体を添加した後の密着結合(TJ)タンパク質の発現変化を免疫染色法により観察したところ、イオン液体の濃度依存的に、それぞれの TJ タンパク質の発現が変化することを確認した。この結果は、イオン液体が TJ を変化させることで細胞間の隙間を拡大し、その結果、中分子化合物の透過性が向上している可能性を示唆している。現在、イオン液体処置による、動物個体の腸管部位における TJ タンパク質群の発現変化について継続して検討している。

⑥ 臓器、組織指向性の制御

経皮投与では、角質を突破したインスリンが、真皮層と筋肉層の間に滞留していることがわかり、イオン液体の吸収改善効果は角質層の突破及び真皮内での拡散促進効果にとどまり、その後の血中などへの移行は中分子化合物自身の性質によることが示された。さらに、経口投与後の腸内でのモデル化合物の動態を観察したところ、イオン液体を用いていない場合、比較的速やかに腸内を移動したのに対して、イオン液体処方では小腸内移動速度が比較的遅くなることがわかった。これまでの検討で、イオン液体が小腸内皮細胞間の密着接合を一過性に開くことが示唆されていることから、イオン液体による腸管吸収促進効果は接触時間の延長と透過性の亢進という 2 つの要因によって生じている可能性が示された。さらに、経鼻投与後のモデル中分子化合物の動態を評価した。イオン液体処方として投与したモデル中分子化合物は、肝臓や腎臓に到達しており、鼻腔内から吸収され血液に移行していることがわかった。

⑦ シーズ対応

令和 5 年度 1 次公募採択にて採択された課題「悪性中皮腫に対する新規ドラッグデリバリーシステムを用いた個別化治療の開発」、「異常タンパク質の脳内伝播を標的とする中枢神経変性疾患の非侵襲的な核酸ナノ医薬品の開発」、「DDS 技術を活用した経皮投与型ペプチド性乳がん治療薬の開発研究」との連携により、提供されるシーズについて、シーズが目指す最適な送達技術の高度化に向けた研究開発を実施中である。

以上