

表彰

第49回(平成26年度)日本油化学会進歩賞 「肺サーファクタントの分子機構解明と その新規人工代替薬の機能解析」

中原 広道 氏

(長崎国際大学大学院 薬学研究科)



中原広道氏は、これまでに肺サーファクタント欠乏が起因となる呼吸窮迫症候群(RDS)への治療薬開発を目指して、Langmuir単分子膜を主軸に、その機能解析に取り組んできた。特に、安全、安価で効果的な人工調製型肺サーファクタントの創製に尽力し、他の広範な呼吸器疾患への適用拡大に向け、研究開発を展開している。最近では、部分フッ素化合物及び卵黄或いは大豆レシチンを組み込み、人工調製型肺サーファクタントへの更なる機能付加や低コスト化へもチャレンジしている。これらの研究成果の概要は、以下の通りである。

1. 新規人工調製型肺サーファクタントの界面科学的解析

天然(生体内)の肺サーファクタントは、凡そ90%の脂質と10%のタンパク質からなる脂質-タンパク質複合体である。同氏は、代替脂質として肺胞膜主成分のホスファチジルコリン(DPPC)、ホスファチジルグリセロール(PG)、パルミチン酸(PA)からなる混合物(DPPC/PG/PA)を使用した。この脂質混合物は羊水中の脂質組成と同等であり、肺サーファクタントを研究対象とする多くの研究者によって世界的に利用されている。この脂質混合物と両親媒性の分子設計を考慮した合成ペプチド(Hel 13-5)より種々の人工調製型肺サーファクタントを調製し、肺呼吸をシミュレートできるLangmuir単分子膜手法を用いて界面特異挙動を精査した。現在までに開発中の人工調製物(DPPC/PG/PA/Hel 13-5)は既存薬 *Surfacten* と同等の表面活性能、再展開能を示し、代替RDS治療薬としての可能性を見出している。

2. フッ素・ハイブリッド型人工調製肺サーファクタント

炭化水素部分をフッ素置換した化合物は、優れた表面活性能及び撥水撥油性を示すため、産業及び医療の分野で多用されている。一方で、長鎖フッ化炭素鎖(C_nF_{2n+1} , $n > 8$)は、環境への残存性及び生体内への蓄積性が危惧されている。そこで代替血液媒体にも使用されているフッ化物(Perflubron or perfluorooctylbromide)

を考慮し、世界に先駆けて二種の部分フッ素化両親媒性物質($F8HmOH$, $m=5, 11$)を人工調製肺サーファクタント(DPPC/Hel 13-5)に組み込み、気/液界面においてLangmuir膜の基本物性を系統的に測定した。これら $F8HmOH$ は、疎水性と疎油性を同時に有し、さらに温度に対して安定性が高いというユニークな性質を保持する。実際に、肺胞呼吸に見立てた圧縮・拡張過程において、 $F8HmOH$ の少量添加によりHel 13-5の排出現象は著しく促進され、特に長鎖 $F8H11OH$ の添加により、高压部における著しい膜安定化作用を示した。これらの結果から、部分フッ素化両親媒性物質の添加により高価なHel 13-5の使用量の少量化ができ、さらに人工調製型肺サーファクタントの薬効増大が大いに期待できることが明らかとなった。

3. 低価格化を目指した人工調製型肺サーファクタント

卵黄レシチン(eggPC)、大豆レシチン、長鎖アルコール及び模倣ペプチド類を組み合わせて人工調製型肺サーファクタントを創製した。模倣ペプチド類は両親媒性表面表在型、膜貫通型、また両方の性質を持つ3種のペプチドを新規に設計・合成した。表面張力-面積ダイアグラム測定により、5種の調製物は既存薬 *Surfacten* と同様のヒステレシス特性を示した。これら調製物をLS欠乏モデルラットに投与したところ、肺コンプライアンス回復率の点において、既存薬よりも有意に優れていた。また喘息に対する効果も、有意に肺抵抗を抑制した。これらの人工調製型肺サーファクタントは低価格で調製でき、豚インフルエンザ(H1N1)、SRAS、炎症性肺疾患、喘息等で併発的に引き起こされる呼吸困難への適用も可能で、期待が持たれる。

以上のように、肺サーファクタントの機能・機序の解明及び新規人工調製型肺サーファクタントの創製に関する研究は、広範な呼吸器疾患(喘息、SARS、COPD、新型インフルエンザ等)への適用拡大へと大きく貢献できる可能性を見出しており、油化学分野等の発展に大きく寄与するものである。