

創薬研究に有用な 片肺間質性肺炎モデル動物

兵庫医科大学 医学部 放射線医学
助教 児玉 大志

2024年1月16日

間質性肺炎とは

- 間質性肺炎とは慢性かつ難治性の呼吸器疾患であり、呼吸不全や肺高血圧症、気胸、肺癌の原因となる疾患である。
- 間質性肺炎の正確な原因や病態は解明されておらず、動物モデルの使用を含めた基礎的な研究が必須である。

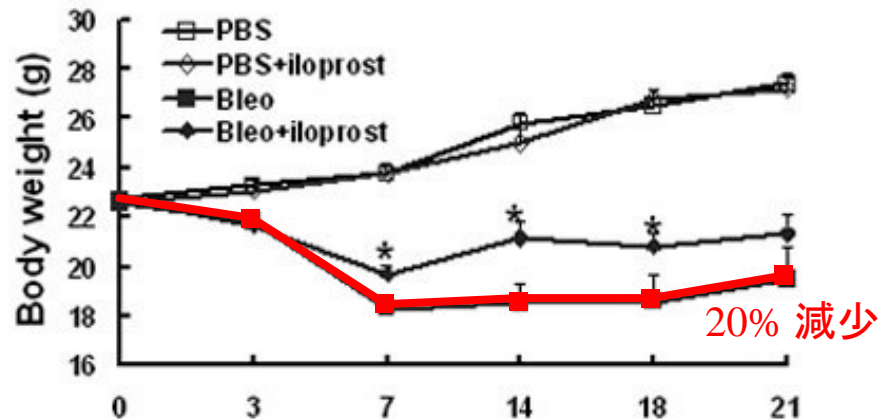
従来技術とその問題点

間質性肺炎モデルマウスは、ブレオマイシンを気管支内へ投与して作成する方法が一般的であるが、

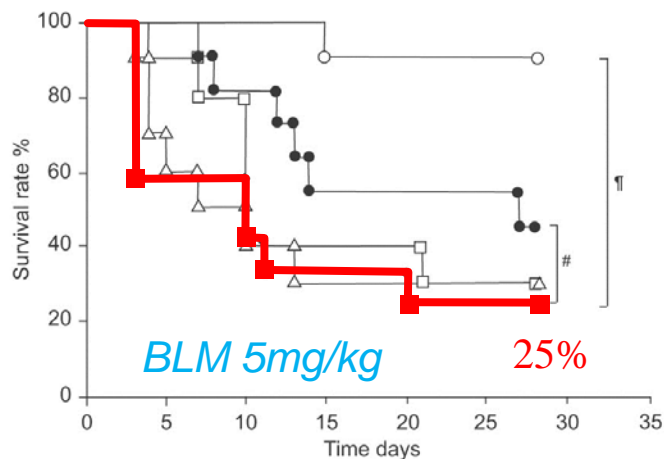
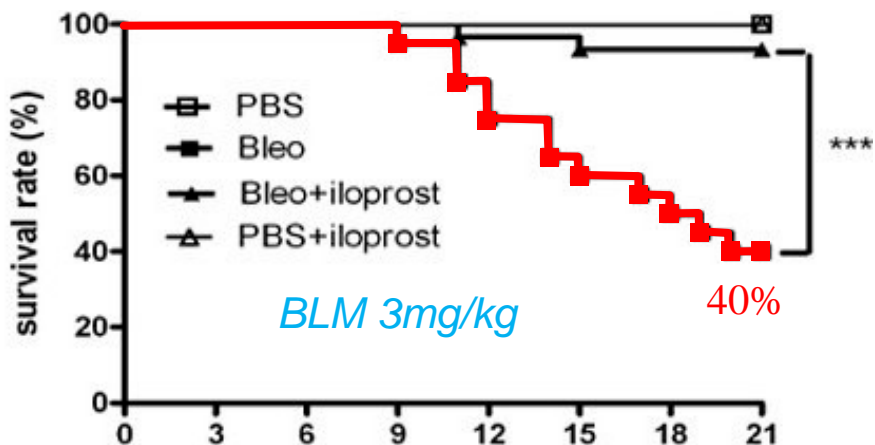
- ① 過度な体重減少
- ② 高い死亡率
- ③ 短い生存期間

といった問題がある。

従来技術とその問題点



- 20%の体重減少、半分以上のマウスの死亡が報告されている。

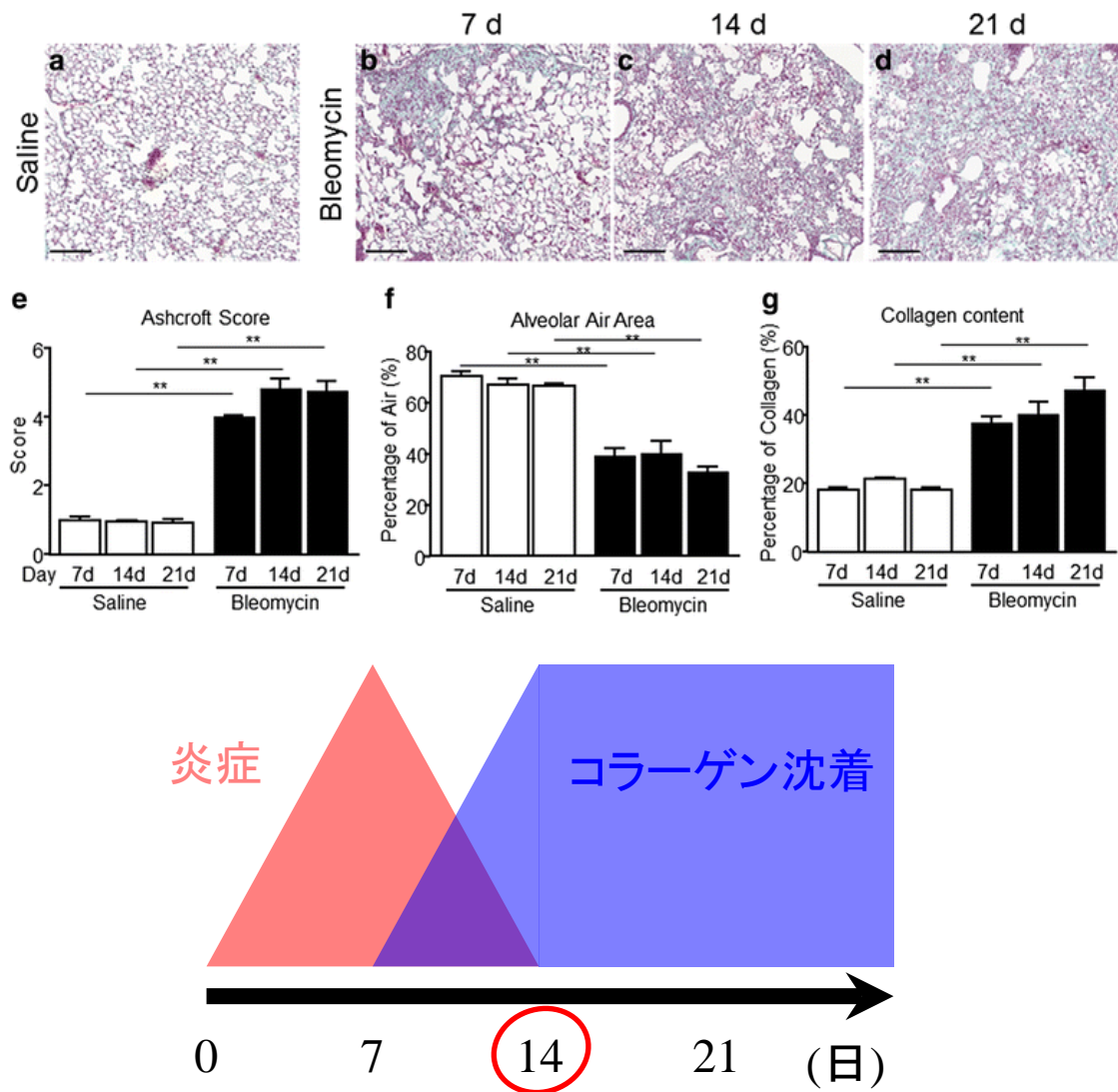


Tajima S, et al. *Eur Respir J.* 2008 ;32(5):1337-43.

Zhu Y, et al. *Respir Res.* 2010 20;11:34.

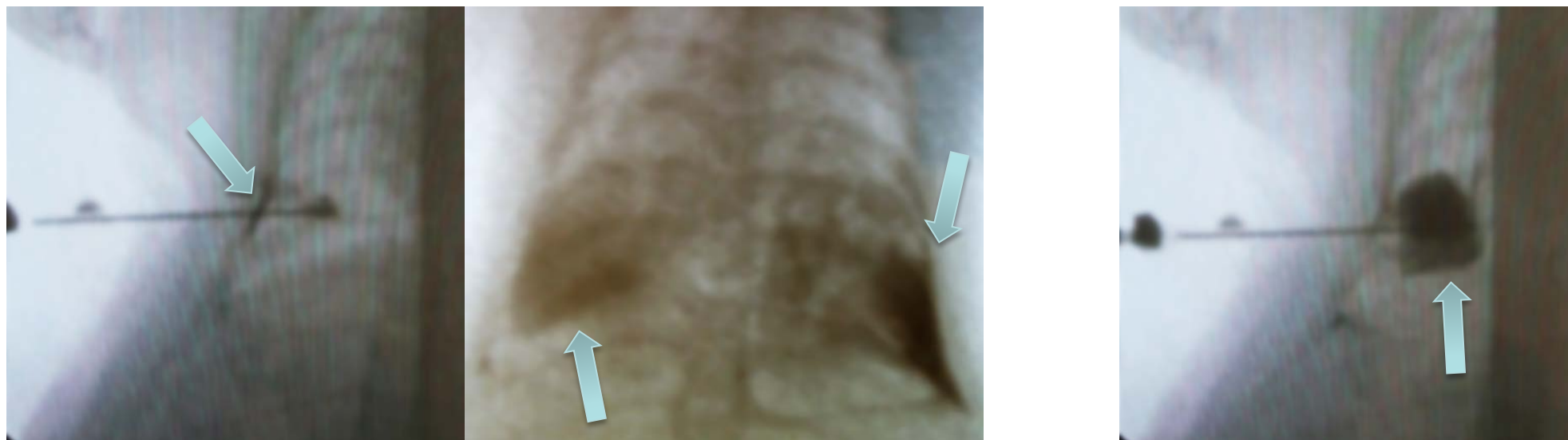
Chilakapati SR, et al. *Exp Lung Res.* 2015;41(4):173-88.

従来技術とその問題点



- ブレオマイシン投与後、2週間後以降に間質性肺炎は完成する。
- ブレオマイシン投与後のマウス生存期間中央値は7~18日とされており、完成前に死亡するマウスが多い。

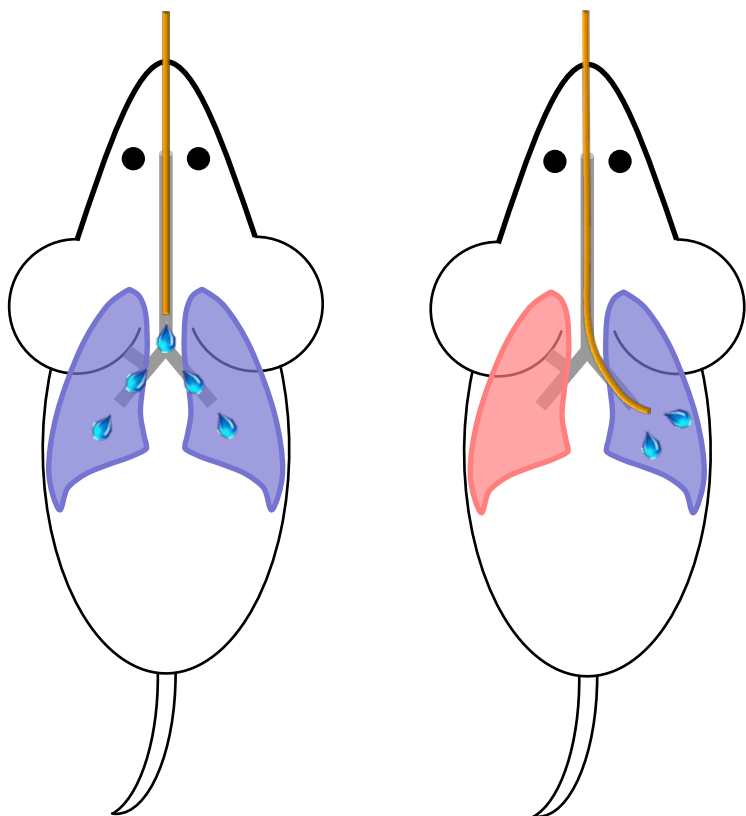
従来技術とその問題点



- 経皮的な片肺薬剤投与は
 - ①胸膜腔（≠肺内）への誤投与の頻度が多く、
気胸により死亡する
 - ②均一な薬剤分布が望めないといった問題があった。

自験例

新技術について

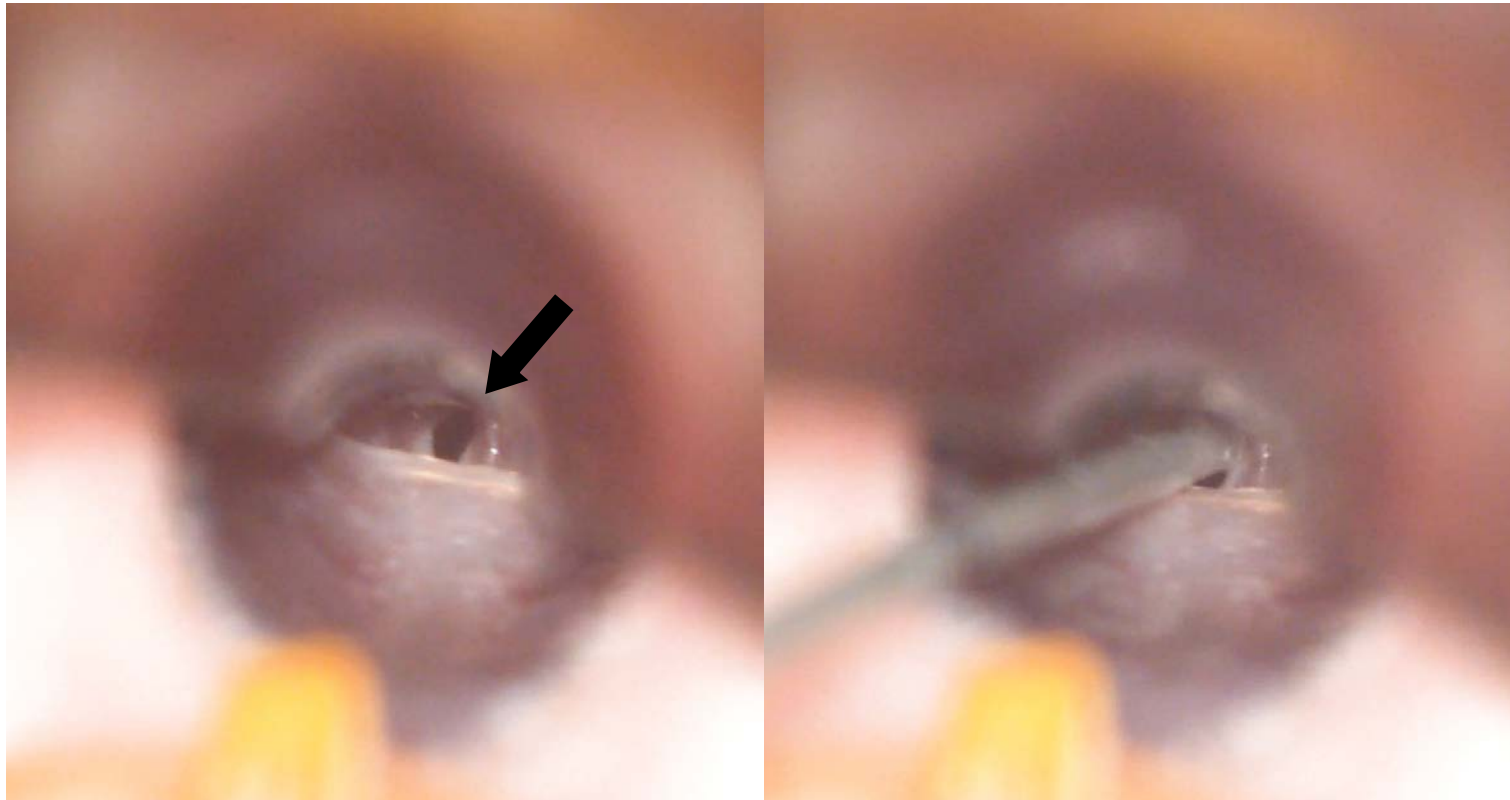


従来法

新技術

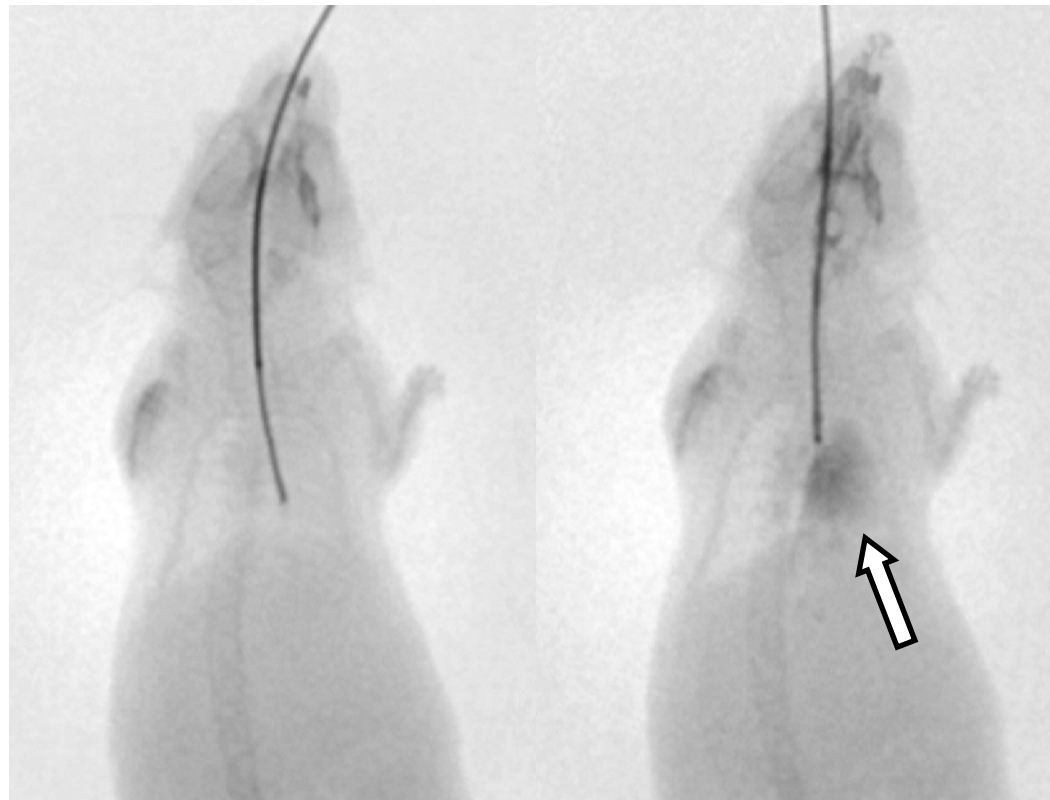
- 血管造影カテーテルを用いる事で、より低侵襲に片肺にブレオマイシンを投与する事を可能にした。

新技術の手法



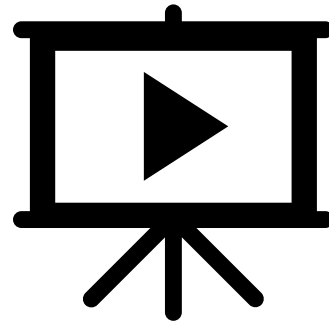
- 耳鏡を用いて、喉頭を確認し、気管内にカテーテルを挿入。

新技術の手法

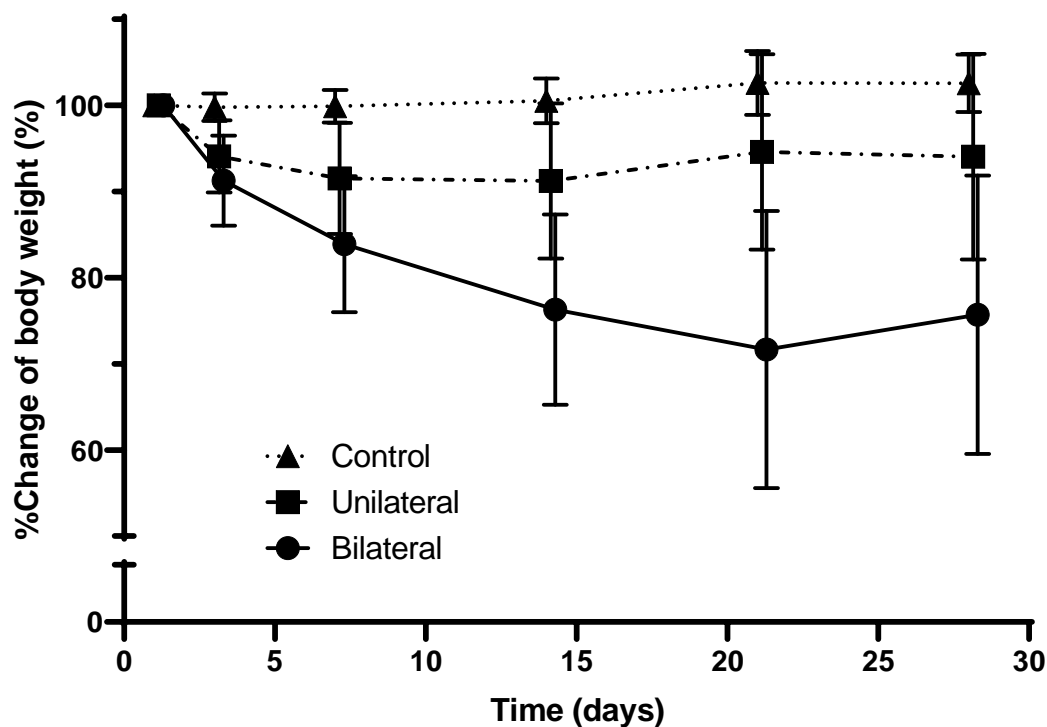


- X線透視でガイドワイヤー、カテーテルの位置を確認し、左主気管支内より薬剤を注入。

新技術の手法

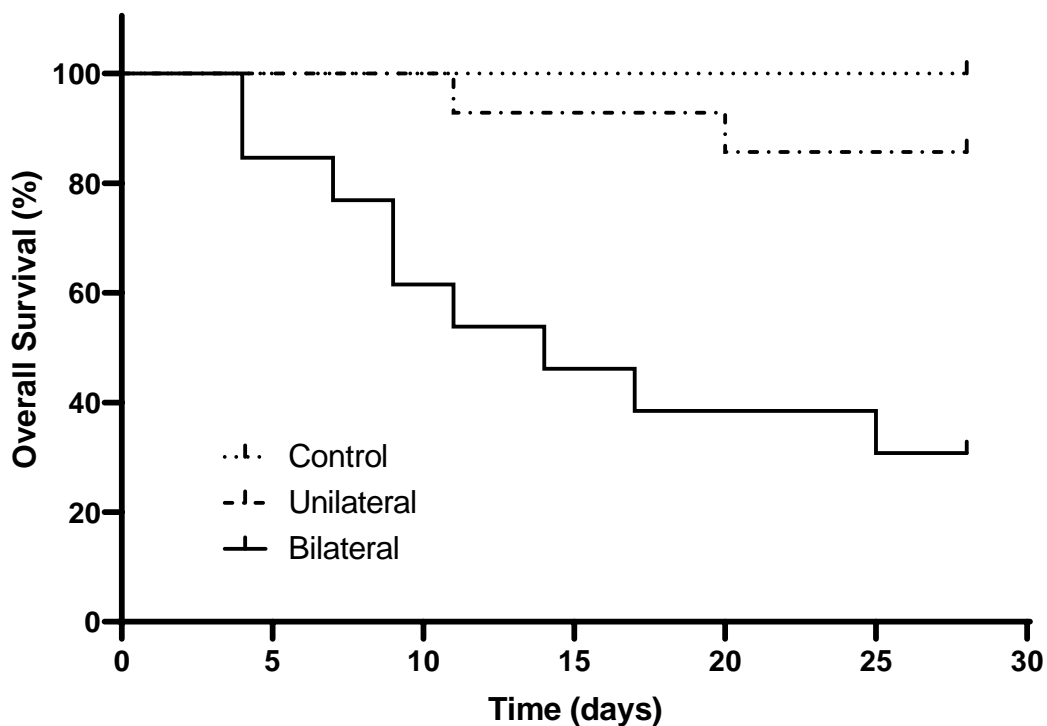


新技術の特徴・従来技術との比較



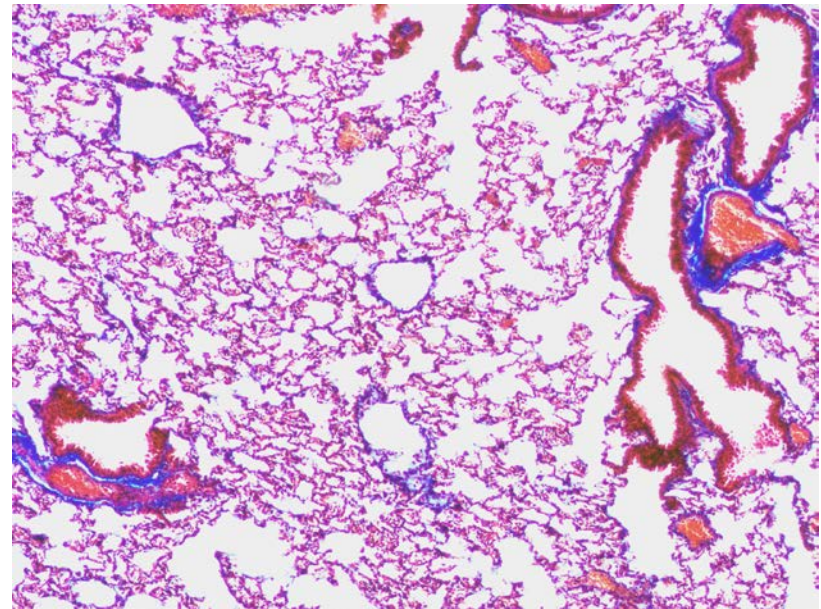
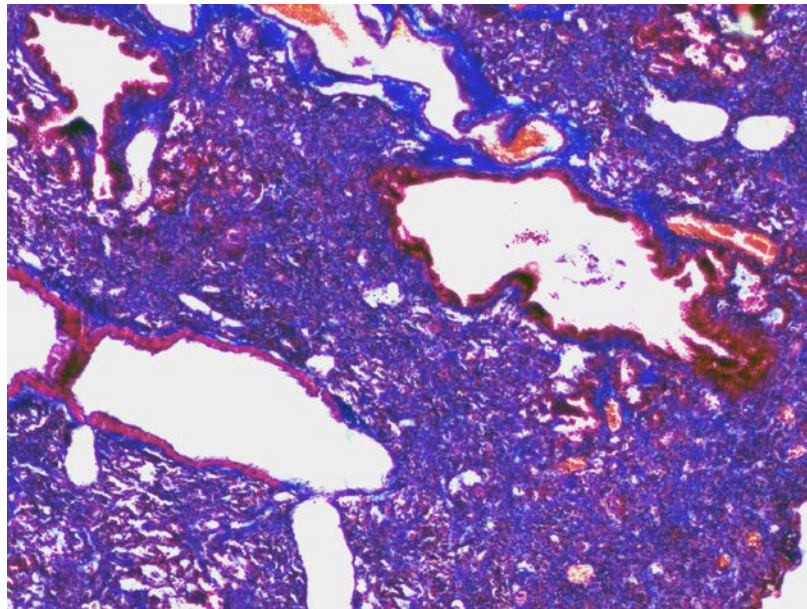
- 従来法では25%程度の体重減少が見られたが、新技術では5%程度に抑える事ができ、コントロール群と有意差はなかった。

新技術の特徴・従来技術との比較



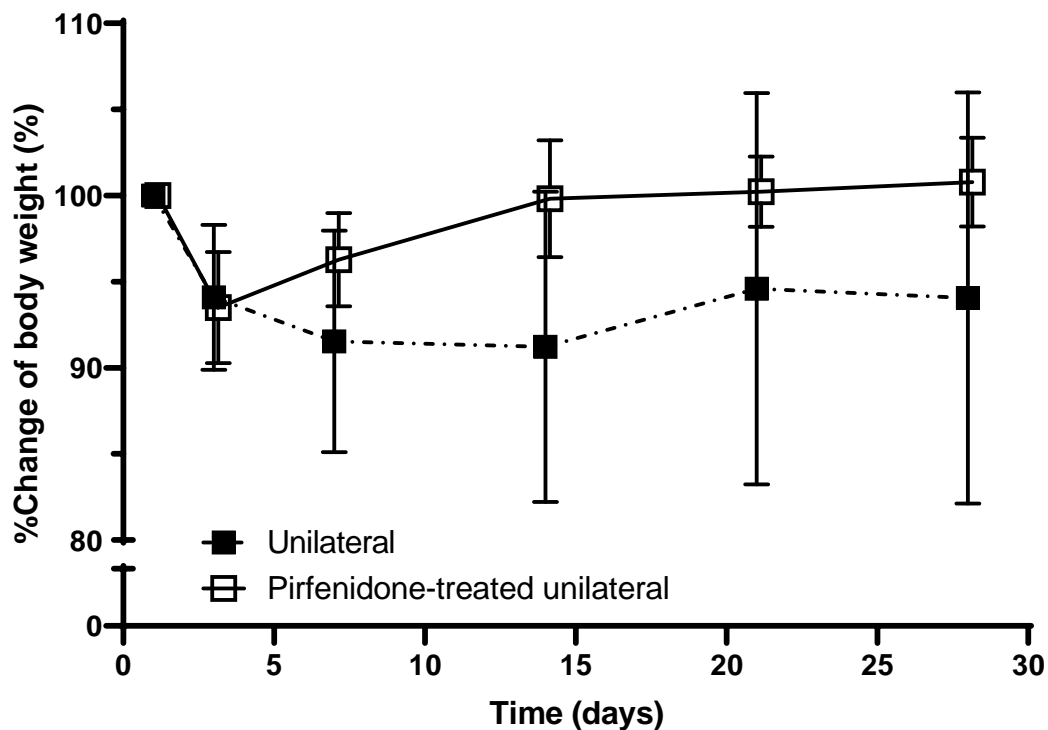
- 従来法では**70%**以上の死亡率が見られたが、新技術では**15%**程度に抑える事ができ、コントロール群と有意差はなかった。

新技術の特徴・従来技術との比較



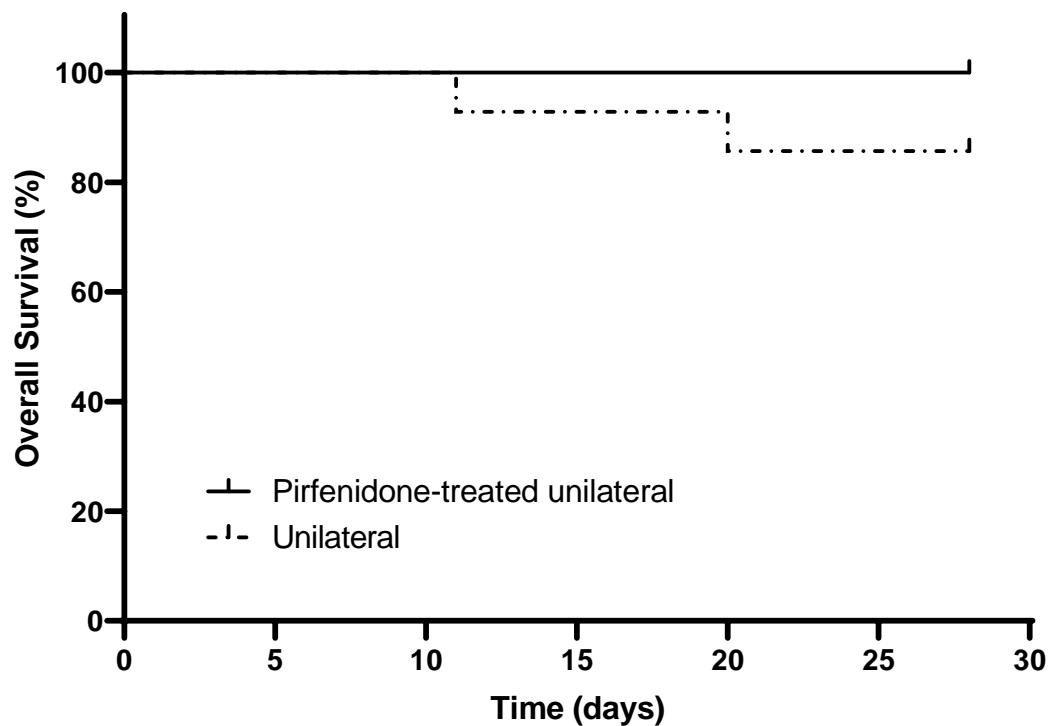
- 組織学的に、ブレオマイシンを投与した肺にはコラーゲン沈着が見られたものの、対側肺に異常は見られなかった。

新技術の特徴・従来技術との比較



- 新技術で作成したマウスモデルを用いても、既存の薬剤の効果を確認することができた。

新技術の特徴・従来技術との比較



- 新技術で作成したマウスモデルを用いても、既存の薬剤の効果を確認することができた。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、過度な体重減少や高い死亡率を改善することに成功した。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来は短い経過観察の為に、創薬研究における長期経過観察が困難であったが、これが可能になった。
- 同一個体内に病的肺と健常肺が存在するため、安全性と治療効果をより正確に評価することが可能となった。

想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、同一個体内に病的肺と健常肺が存在し、長期生存が期待できる特殊なマウスモデルを用いる事により、創薬研究においてより正確に効果/副作用の研究ができるメリットが大きいと考えられる。

想定される用途

- 片肺疾患モデルはブレオマイシン以外の物質にも応用可能である。
 - －例； 卵白アルブミンによる気管支喘息モデル
エラストラーゼを用いる事で肺気腫モデル

実用化に向けた課題

- 現在、ブレオマイシンを用いた片肺間質性肺炎モデル作成が可能のところまで開発済み。しかし、①他の疾患モデルが作成可能であるかを確認していない点、また②作成に技術を要する点が未解決である。
- 今後、他疾患モデルの実験データ取得が必要であり、また実用化に向けて、作成プロセスを簡略化した技術を確立する必要あり。

企業への期待

- 未解決の作成技術の難易度については、専用ゾンデの作成により克服できると考えている。
- 動物モデル作成の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、肺疾患に対する創薬研究を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 肺疾患モデル動物
- 出願番号 : 特願2022-000925
- 出願人 : 学校法人兵庫医科大学
- 発明者 : 児玉 大志、平田 豊、
高木 治行、山門 亨一郎

お問い合わせ先

兵庫医科大学

大学事務部 研究推進課

TEL 0798-45-6488

FAX 0798-45-6498

e-mail chizai@hyo-med.ac.jp