

## 平成30年度 中部地区医療・バイオ系シーズ発表会 出展報告

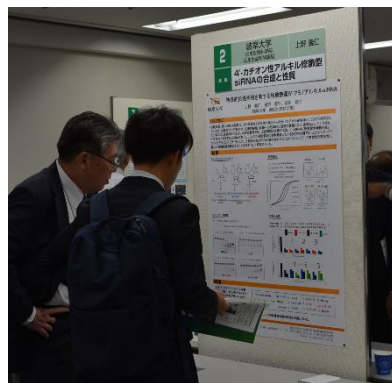
1. テーマ …… 中部地区医療・バイオ系シーズ発表会
2. 日時 …… 2018年12月12日(水) 12:30 ~ 17:30
3. 場所 …… 名古屋商工会議所ビル5階会議室  
(愛知県名古屋市中区栄2-10-1)
4. 内容 …… 中部地区医療・バイオ系シーズ発表会は、中部地区の大学等研究機関から最先端の技術シーズを発信することで、アカデミアと産業界の交流により、研究シーズ野活用と医療・バイオ産業の活性化を目指す発表会です。本年は産×学連携モノづくり商談会と同時開催され、当日は、307名の方にご来場いただきました。本学からは下記3点のシーズ等発表を行いました。

### 【出展シーズ】

- ① 4'-カチオン性アルキル修飾型 siRNA の合成と性質  
応用生物科学部 応用生命科学課程 教授 上野義仁
- ② 動物用患部保護材及び忌避剤  
応用生物科学部 附属動物病院 准教授 柴田早苗
- ③ 岐阜大学 産官学連携紹介（機関紹介）  
産官学連携推進本部



柴田先生ポスター



上野先生ポスター



ポスター展示会場全景



講演：岡田美智雄教授（豊橋技科大）



機関紹介



# 特異的抗癌作用を有する核酸医薬5'-アミノアルキルsiRNA

岐阜大学

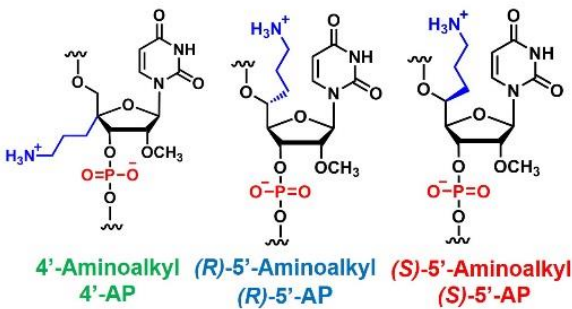
上野 義仁、梶野 瞭平、前田 雄介  
(岐阜大学 応用生物科学部)

## はじめに

核酸医薬、特にsiRNA医薬は、その特異性と安全性の高さから次世代の抗がん剤候補として大きく期待されているが、①体内での不安定や、②標的細胞、組織への効率的な送達が課題となり、医薬品として上市されているのは1品目のみである。本研究開発では、上記課題を克服する為、1) siRNAに新規化学修飾を施して生体内でも安定なsiRNAを創出し、2) がん細胞表面に過剰発現している受容体を標的としたリガンド・パイロット分子をコンジュゲートとして、上記安定化siRNAと組み合わせることによりシンプルで有効性と安全性に優れた核酸医薬を創出することを目的として研究を行った。

## 結果

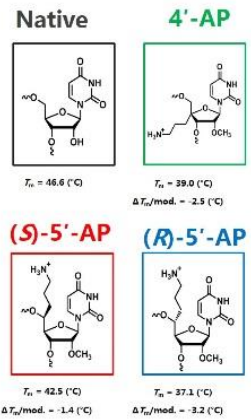
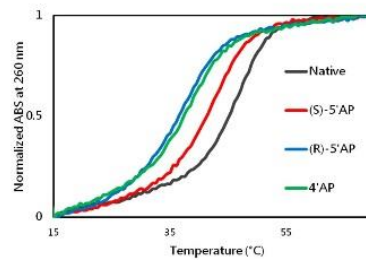
### アミノアルキルヌクレオシド



第3回 日本核酸医薬学会 小泉佳菜  
第44回 国際核酸化学シンポジウム 梶野瞭平

### 熱安定性

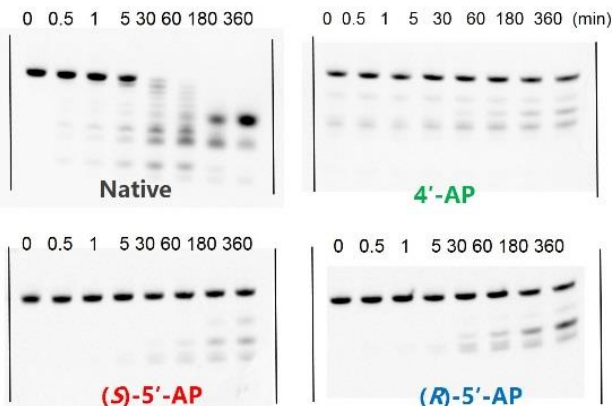
3'- AAGAAGAAGAA-5'  
5'- FUUCUUCUUCUU-3'  
Conditions: 10 mM phosphate buffer (pH 7.0), 100 mM NaCl, duplex 3 μM



### ヌクレアーゼ耐性

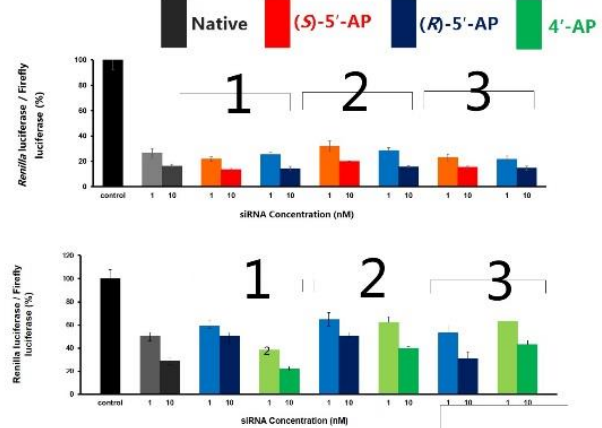
5' - F UUC UUC UUC UU -3'

Conditions: BS 3%, ssRNA 8 μM, 37 °C



### RNAi 活性

Passenger 5' - GGCCUUCACUACUCCUACUU-3'  
Guide 3' - UUCGGAAGUGAUGAGGAUG-5'



## 結論

(S)-5'-APは4'-APに比べ二本鎖形成能が高く、また(R)-5'-APよりヌクレアーゼ耐性が高いことから、5'位のS配置にアミノアルキル基を導入したヌクレオシドはsiRNAとして有望であることが示唆された。現在(S)-5'-APをヌードマウス造腫瘍モデルに投与し、その抗腫瘍効果の評定を計画している。

Thermal stability	(R)-5'-AP ≅ 4'-AP < (S)-5'-AP < Native
Nuclease resistance	Native ≪ (R)-5'-AP < 4'-AP ≅ (S)-5'-AP
RNAi activity	(R)-5'-AP ≅ 4'-AP ≅ (S)-5'-AP ≅ Native

# プロポリス抽出物を含有する動物用創傷保護剤の製品化に向けた研究

柴田早苗<sup>1</sup>、小野寺理沙子<sup>2</sup>、荒木陽子<sup>3</sup>、川部美史<sup>1</sup>、高島諭<sup>1</sup>

1:岐阜大学応用生物科学部、2:岐阜薬科大学性在学研究室、2:アピ株式会社社長良川リサーチセンター

## 犬や猫の創傷管理

小動物臨床現場では、創傷の保護管理が困難であることが多い。その理由として、犬や猫が創部を舐めることによる離開や二次感染が挙げられる。動物によっては、嚴重にガーゼや包帯を巻いても、簡単にそれらを外し、創部を舐め崩してしまう。その舐め崩しを防止するために、アニマルネッカー（図1）や保護服を利用するが、多くの問題がある。例えば、アニマルネッカーを使用した場合、動物の視界が狭くなり、恐怖からパニックに陥って暴れることがある。末端に創傷がある場合、長いアニマルネッカーを使用する必要があり、動物の行動が制限されてしまう。そのため、飼い主が同情からアニマルネッカーを外してしまうことがある。これにより、動物が傷を舐め崩し、創傷の二次感染や離開が発生する（図2）。そこで、動物に負担をかけないような新しい動物用創傷保護剤が望まれている。



図1. アニマルネッカー 図2. 術後離解した術創を装着した犬

## グリーンプロポリスとこれまでの研究

グリーンプロポリスはブラジル原産であり、ミツバチが植物（バッカリス）から集めて形成された固形天然物である。一般的にはこれをエタノール抽出した液状物がプロポリスといわれる。プロポリスには多くの生理活性があり、**抗菌作用**や**抗炎症作用**が代表的である。平成27年度の我々の研究では、グリーンプロポリスには辛味や渋味があることを確認した。プロポリスを包帯に含有させることで、味の悪さから動物が舐めない、さらに術創の細菌に対して抗菌作用を発揮する術創保護材が実現すると考えられる。ただし、プロポリスは非常に高価であることから、動物用包帯へのプロポリスの使用は現実的ではない。そこで、安価に入手できる**プロポリス二次抽出物**に着目し、研究を実施してきた。平成28年度には、プロポリス二次抽出物には抗菌活性に加えて、犬が嫌がる渋味や苦味を有していることを明らかにした。以上のことから、プロポリス二次抽出物を利用した動物用創傷保護材を開発することによって、動物のQOLを低下させることなく、安価に術創管理をすることができると考えられた。



## プロポリス含有創傷保護剤実用化に向けて

プロポリス含有創傷保護剤の実用化に向けて、以下のような実験を実施。

- ・ **猫では？** → 猫の味覚反応試験
- ・ **プロポリス含有包帯**の作製
- ・ 犬を用いた**プロポリス含有包帯**の効果検証

## 方法と結果

- ・ **グリーンプロポリス二次抽出エキス (プロポリス)**
- ・ **キラヤサポニン (乳化剤)**

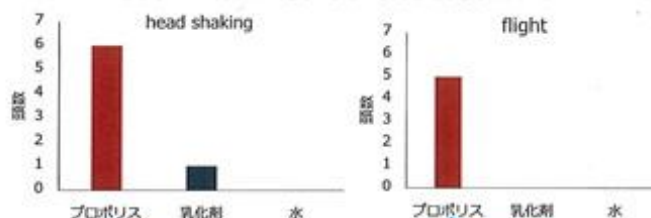
### 実験1 猫のプロポリスに対する味覚反応試験

- ・ **2%プロポリス**
- ・ **乳化剤**
- ・ **水**

鼻先に塗布



ボランティア猫7頭（去勢雄6頭・避妊雌1頭）の鼻先にそれぞれ塗布し、舐めた後の猫の行動を観察した。



頭を振ってプロポリスを嫌がる反応

プロポリスを舐めた後に逃走

### 猫においてもプロポリスへの忌避反応が確認

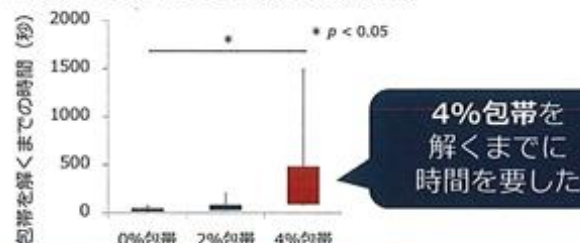
### 実験2 プロポリス含有包帯に対する犬の反応

- ・ 4%プロポリスを包帯に塗布したもの：**4%包帯**
- ・ 2%プロポリスを包帯に塗布したもの：**2%包帯**
- ・ **0%包帯**



前肢の趾間にしっかりと巻きつける

健康ビーグル3頭（避妊メス）・ボランティア雑種犬1頭（去勢オス）に対して、作製した包帯を右前肢の趾間に巻き、口を使って解くまでの時間を計測した。



4%包帯を解くまでに時間を要した

## まとめ

プロポリスにより猫においても忌避反応が認められた。プロポリスにより犬が包帯を外すまでの時間が延長した。**プロポリス含有包帯実用化の可能性が見出された！**