

ドラッグデリバリーシステムの合理的設計法の構築とその応用 Rational Design and Application of Drug Delivery Systems

橋田 充

京都大学大学院薬学研究科

Mitsuru HASHIDA, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

薬物投与方法論の研究、中でも薬物の体内動態の精密制御を通じて治療の最適化を図るドラッグデリバリーシステム（DDS）の開発は、ナノテクノロジーやシステム生物学などの先端科学技術の展開と密接に関連し、遺伝子医薬品などの未来薬物治療を支える基盤としても大きな注目を集めている。大学院において抗癌剤のリンパ系ターゲティングの研究に従事して以来、演者はDDSの合理的設計法の構築を目標として、研究の方法論の開発、新知見・技術の導入、先端医学領域への展開など、多面的な視点・情報の統合・体系化に取り組んできた。DDS開発においては、①動態解析・評価技術の確立、②物性・生物学的特性と動態特性間の定量的相関関係の整理、③DDS設計戦略の構築、④利用可能な要素技術の導入、⑤技術・情報の統合によるDDS創製、⑥動態制御機能及び治療効果の評価、などの多くのプロセスが総合的かつ論理的に推進されなくてはならない。演者は例えば薬物ターゲティングに関して、全身、臓器、細胞の各レベルにおいて、標的指向の分子機構の解明・評価を目的に実験技術と対応する薬動学的解析法を開発を行い、動態パラメータと薬物やDDSの物性、生物学的特性の関係を整理してターゲティング製剤の設計指針を確立した。また、高分子化プロドラッグ、蛋白質コンジュゲート、微粒子製剤などのターゲティング型DDSのプロトタイプを開発した。先端医療への応用の観点からは、細胞特異的遺伝子デリバリー技術の開発を推進し、最初に遺伝子医薬品の基本的動態特性を機構論的および速度論解析を通じて整理した後、細胞に特異的に認識される糖リガンド構造を導入した高分子キャリアや糖修飾とカチオン性リポソームの特性を併せ持ったリポソーム・キャリアを開発し、細胞特異的遺伝子発現を証明した。また、アンチセンスDNAやデコイ型DNAに対する本システムの有効性も証明した。既にインターフェロン遺伝子の肺送達による癌転移抑制を報告し、現在は免疫担当細胞を標的とするDNAワクチンの開発を進めている。

一方、現在の動態研究あるいはDDS/製剤開発においては、情報科学的手法との統合が極めて重要である。演者は製薬企業グループとの共同研究で、硬カプセル剤や錠剤のコンピュータを利用した処方自動設計ソフトウェアを開発し、最近では薬物動態の *in silico* 予測、さらに、細胞・生体機能とその制御メカニズムをコンピュータ上に再構築することを目指す生体シミュレーション研究を推進しているので併せて紹介する。

【謝辞】本研究に対し終始慈愛に満ちたご指導を頂いた恩師瀬崎仁先生をはじめ、多くの恩師、先輩のご指導ご鞭撻に対し厚く御礼申し上げます。また、研究を支えていただいた、高倉喜信、山下富義、西川元也、川上茂各先生をはじめとする共同研究者の皆様に深く感謝します。