

薬物治療におけるクオリティ・オブ・ライフの向上 を目的とした薬物体内動態制御技術の確立

私はスライド1の課題のもとに、南カリフォルニア大学のVincent-Lee教授と国際共同研究をさせていただきました。本日のフォーラムのテーマが「新しい時代の保健・医療を考える」ということですが、私の研究は、薬物治療における薬の投与技術に関する新しいコンセプト、あるいは技術であります、いわゆるDrug Delivery System (DDS) と呼ばれる領域に関するものです。共同研究として、一つは現在の世界レベルでの研究動向 = 技術開発の動向の調査研究をさせていただくということと、もう一つは将来のこうした技術の基盤となるような基礎研究を共同で行うという、この2つの角度から研究を行わせていただきました。



京都大学大学院
薬学研究科教授
橋田 充

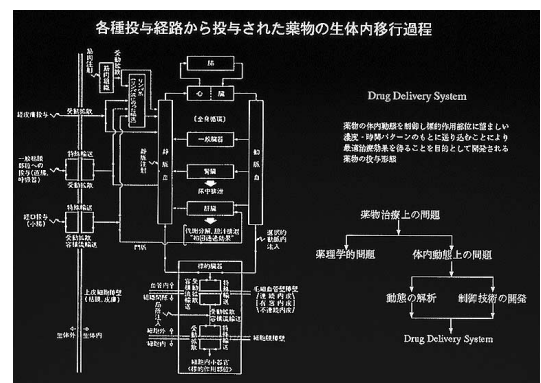
スライド1

薬物治療におけるクオリティ・オブ・ライフの向上を
目的とした薬物体内動態制御技術の確立

京都大学大学院薬学研究科
橋田 充

国際共同研究
共同研究者：Professor Vincent H.L. Lee
(University of Southern California)

スライド2



スライド2は我々が課題とするDDSとは何かということを説明させていただいたものでして、言葉で申しますと、薬を本来望まれる作用部位に最も望ましい濃度と時間のパターンで送り込むことによって最高の治療効果を得るそれが我々の考えている新しい薬の投与に関するコンセプトであり、そういうことを実現するための技術がDDSと呼ばれるアプローチだということでもあります。

医薬品の開発におきまして、薬物治療上色々な問題があるわけですが、薬物分子自身の問題に関してはこれは薬理的なアプローチ、すなわち新しい薬のドラッグ・デザインをすることで解決されます。これに対して、もう一つの問題点として浮かび上がってくるのが、薬が持っている本来の体内動態

からだの中の動きの特性が悪いため薬がうまく効かない、副作用が出るということとして、こちらの方を問題として、薬の体内動態を精密に制御することによって、それを克服しようというのが我々の研究領域ということになるわけです。そこで、こういうことを実際にサイエンスとして実現するために、スライドの左側に非常に細かい図が描かれていますが、要は薬のからだの中の動きという視点から、からだを一つのシステムとして捉え、そのシステムの特性を解析しながら、全体を制御していく技術を開発する、こういったアプローチがDDSという新しい領域の技術ということになるわけです。

そうすることで、このような新しい技術を生み又それを導入することによって、スライド

3のように薬の効果を非常に増強する、あるいは今までおもてに出てこなかった効果を引き出すということもできるようになりますし、それから当然副作用が軽減され安全域が拡大するということになります。こういったあたりは、特にQOLの改善に非常に貢献するわけであります。それから、薬の使用性が非常に良くなるということでコンプライアンスの向上も考えられます。

また、現在医薬品の候補化合物として考えられております、例えばサイトカインなどは非常に複雑な作用を持っておりまして、結局その作用の分離というのが医薬品としての開発のキーポイントとなるわけですが、そういうことも、このからだの中の動きを制御して動態に特異性を与えることで解決できるようになるということもあります。

あるいは経済的な側面から見ましても、こういう新しい技術を導入することによってここに示すように大きな利点が生まれるということで、この分野が現在非常に注目を集めているわけです。

それでは現実に今世界の医薬品開発の中で、こういう技術がどのように位置づけられているかということですが、アメリカのデータによると、96年の時点では全医薬品の生産額のうち12%の中にこういう技術が導入されている、もちろん技術の定義の問題もありますがそういわれている、それが21世紀になりますと20%を占めるようになるといわれています。

このDDS技術というものも、色々細かい分野に分かれるわけですが、経口投与で与えられるDDSというものが、年次推移の予測では非常に伸びていくといわれています。さらにインハーレーション（呼吸器への吸入での投与）あるいはインプラントといった分野での新しい技術が、これからの医薬品開発に大きな役割を占める、それがひいては薬物治療の質を高め、患者さんのQOLの改善にも非常に繋がっていくんだということが現在予測されているわけです。

それでは、現在、どういう薬を対象にこういう技術の適用が考えられているかということですが、これはもちろん世の中に既にある、いわゆる有機化合物（低分子化合物）の薬に対しまして、古い薬に新しい衣を与える技術として位置づけられることは言うまでもないことですが、更にバイオテクノロジーで作られだされるタンパク質、それから将来的にはいわゆる遺伝子治療における基盤技術として、こういうものが位置づけられるわけです。

スライド4は、現在のアメリカにおける医薬品の開発動向をまとめたものですが、色々な企業がバイオテクノロジー技術を応用して医薬品を開発しております。しかし、そのままではなかなか薬にならないわけですし、それと左側にあるいわゆるDDS技術とを組み合わせたところで医薬品が開発が行なわれているわけです。これはいわゆる大手製薬メーカーとDDSのベンチャービジネスのジョイント開発ということになっているわけですが、これから開発される例えばタンパク質医薬品は、こういう技術の中から生まれてくる、21世紀にはこ

スライド3

DDS技術がもたらすもの

1. 効果の増強／発現
(投与量削減、適用拡大)
2. 副作用軽減／安全域拡大
(QOLの改善)
3. 使用性の改善
(患者負担の軽減、コンプライアンス向上)
4. 薬理活性の分離
(新規医薬品)
5. 経済性
(医療費削減、研究・開発の効率化)

ういうものが続々と医療の現場に出てくる
ということが予想されているわけです。

このような技術開発の動向の中で、私も
も基礎的な研究をさせていただいているわ
けですが、例えばタンパク質医薬品を対象
としたDDS研究の中で、一つのタンパク質
...これは酵素であってもサイトカインであ
ってもいいわけですがけれども、これに対し
スライド5のように色々化学修飾をするこ
とができます。

スライド6はスーパーオキシドディ
ムターゼ (SOD) というタンパクの例です
が、それに例えば生体内の肝臓を構成いた
します肝実質細胞あるいはクッパー細胞、
そういったものが持っております、いわゆ
るレセプターメディアテッドエンドサイ
トシスという機構で認識されるような糖
の構造を導入しますと、例えば肝臓への移
行が1000倍くらい上がる (細胞特異的に
行く) ことになります。一方、全然別のタイ
プの高分子...例えばポリエチレングライ
コールのような、からだの中であらゆる認識
から逃れるような物質で修飾いたします
と、どこにも行かなくなっからだの中を
非常に安定に回るようになります。

このスライドには、色々な例を全部まと
めてあるのですが、我々はこのように化学
修飾をうまく応用することによって、一つ
のタンパク質のからだの中の動きを、かな
り自由に作り出すことができるというこ
を証明しています。このようにしますと、
例えば肝臓移植、あるいは虚血再灌流による肝障
害の治療に使うということで、従来の使い
方では見い出せなかったSODの新しい治
療効果を生み出すことに成功しております。

ここまではタンパク質のお話をさせていただきましたが、
こういう技術の将来像を考えると、いわゆる遺伝子治療
においてこういう技術が基盤技術になるということが、
今非常に注目を集めております (スライド7)。現在遺
伝子治療の主力は、いわゆる ex vivo 法 細胞を体外
に取り出して遺伝子を導入して戻す方法 が主力になっ
ていますが、将来的には genes as drugs という言葉が
ありますが、遺伝子を薬のように扱って治療に

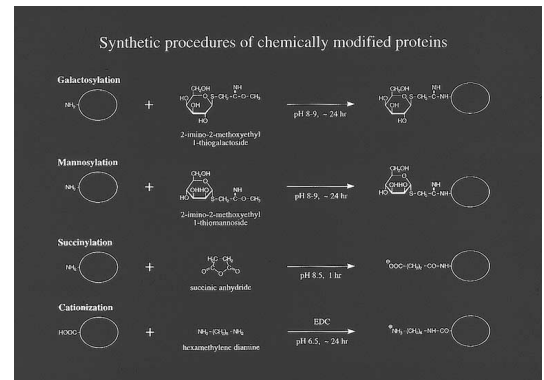
スライド4

Table 17
Drug Delivery Biotech Pipeline
(in \$ millions)

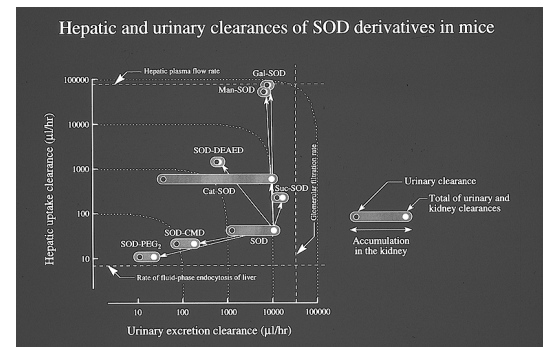
Company	Technology	Delivery	Lead compound	Stage	Partner	Est. Launch
Alliance	On-Lucifer	Long acting implants	Genoth homotin	Phase I	Genentech	2009-10
Alza	DIKROS	Long acting implants	Insulin	Phase I	Schering-Plough	2002
Acadigen	AERA	Pulmonary	EPO	Phase I	J&J	2003
Ames	AmGel	Bioresorbable implants	Leuprolide	Phase I	Biocet	2002
DepoTech	DepoTarm	Bioresorbable injectable	IGF-1	Phase I	Ogen	2002
Dura	SFRKOS	Pulmonary	Interleukin-2	Phase I	Amgen	2003
Eli Lilly	ModPod	Patient controlled injection	Calcitonin	Phase I	Amgen	2002
Emulphor	CADDSYS	Oral Cancer	Undisclosed	Phase I	Amgen	2001
Inhalac	Dry-powder	Pulmonary - drop lung	Insulin	Phase I	Amgen	2002
			PTH	Phase I	Lilly	2002
			Alpha-1 protease inhibitor	Phase I	Lilly	2002
				Phase I	Amgen	2003

Source: Dillon, Resad, & Co. Inc. estimates, and company reports.

スライド5



スライド6



用いていくということが必要になってくるといわれています。そのときには、遺伝子をいかにからだの中に安定に送り込み、目的の細胞まで送り届けて、そこで発現させるかということが必要になるわけですし、正にその技術がDDSということになるわけです。

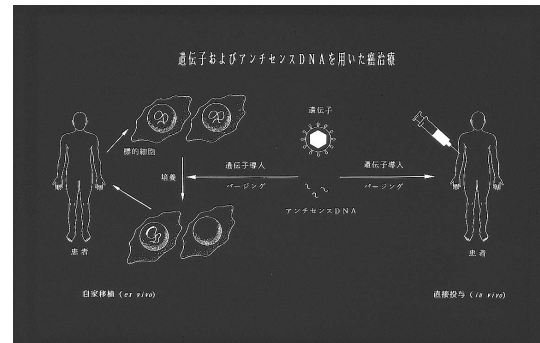
これからは、その分野で我々が研究をしている事例を、極く簡単に紹介させていただきます。ここで話しさせていただきますのは、いわゆるプラスミドDNA...遺伝子を特定の細胞に送り込んで発現させようという技術でして、特にここでは肝臓の実質細胞に発現させることを目的としています。肝臓は色々なタンパクの合成器官ですので、そこで発現させようというわけです。

そもそもプラスミドDNAというのはネイキッド=生のままでからだの中に入れてやりますと、すぐに分解をしてしまいます。同時に、クッパー細胞とか血管の内皮細胞ですとか、そういう細胞のスカベンジャーレセプター様の機構でポリアニオン、すなわちマイナスのチャージがあって高分子であるDNAが認識され取り込まれて分解されるということで、非常に発現が難しいということになります。それに対して、こういう高分子性のキャリアで、且つ糖の構造をそのキャリアの中に導入しているわけですが、そういうものをうまく設計しまして、それとコンプレックスを形成させる(組み合わせる)ことによって、この遺伝子DNAをからだの中で自由に動かして、肝臓の構成細胞のところへ送り届けて発現させることができるわけです(スライド8)。

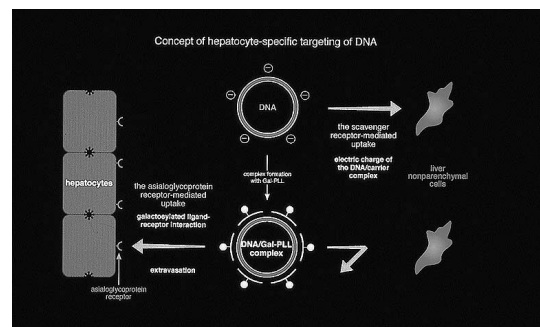
実際にやっております仕事を簡単に紹介させていただきます。スライド9のような遺伝子...これはモデルのプラスミドDNAとして、CATあるいはルシフェラーゼなどのレポーター遺伝子を使っていきます。それをからだの中で動かすキャリア(運搬体)としまして、ポリ-L-リシンというポリマーに、ここでは肝臓の実質細胞をターゲットにしたお話をさせていただきますので、ガラクトースを導入しました。プラスミドDNAはマイナスチャージを持っておりまして、こちらはポリ-L-リシンでプラスチャージですから両者はコンプレックスを形成いたします。

但しこのコンプレックスを形成させるときに、例えばキャリアの分子構造をうまく設計し

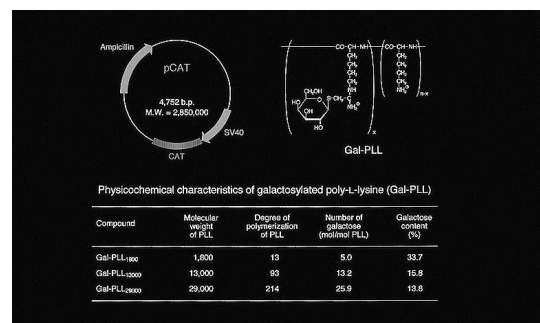
スライド7



スライド8



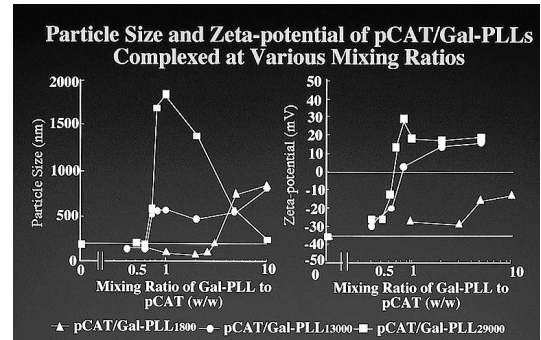
スライド9



たり、あるいはその組み合わせを調整したり、全体としてのサイズですとか電荷ですとかそういったものをうまく調節していく、そういう意味での分子設計というのが非常に重要になるわけです。我々も、色々キャリアの性質が違うものを設計して、システムの開発を試みました。

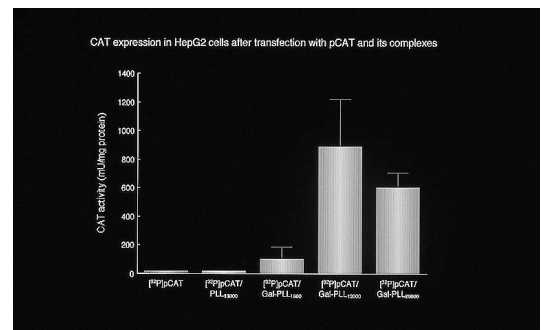
実際に色々なものを使ってコンプレックスを作らせましたときに、サイズはどのようになるか、あるいはゼータポテンシャルと申しますが、コンプレックス全体としての電気的な性質はどうなるかというようなことを調べた結果をまとめました(スライド10)。

スライド10



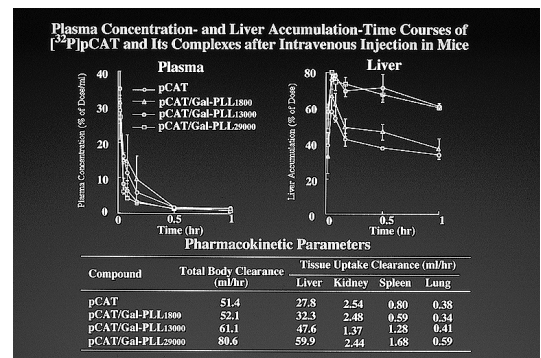
研究では、一番良い組み合わせを見つけ、次に、細胞の中で本当にうまく取り込まれて発現するかを、HepG2というガラクトースを認識するレセプターを持っております細胞を用い検討しました。in vitroで調べますと、確かにこういうコンプレックスを作らせることによって、非常に効率よく取り込まれて発現することが確認できます(スライド11)。

スライド11



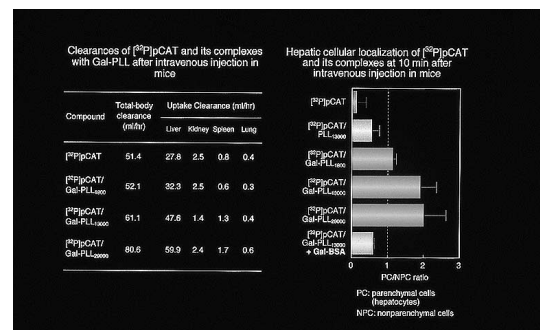
そうしますと今度はin vivo...体の中へ入れた際にどうなるかということですが、最終的に、静脈注射をしても狙い通り血液からすぐに無くなって肝臓へ蓄積していくことが証明されました(スライド12)。

スライド12



しかも肝臓にたまるときに、本来裸のプラスミドDNAですと、クッパー細胞あるいは血管内皮細胞という全然違う方の細胞へ行くのに対し、こういう糖構造をもつキャリア(運搬体)をうまく使うことによって、狙った細胞(肝実質細胞)へ持ち込むことができるということがわかったわけです(スライド13)。

スライド13



実際にレポーター遺伝子を使ってin vivoで実験を行いますと、目的の肝実質細胞で遺伝子の発現が見られることが確認されました(スライド14)。

ここで話しをしたのは、遺伝子治療の中で、遺伝子を特定の細胞へ送り届ける技術についてです。新しい時代の医療を考えるとということで、ここでは肝臓の構成細胞にプラスミドDNAを送り込むことをお話しさせていただきました。

スライド15の図はこうしたアプローチにおけるストラテジーと言いますか、考え方をスキームにしたものです。遺伝子を物質として考えたとき、固有の動きがあるわけですが、しかし本来の動態に従って動いていった場合には、完全に体によって異物として処理されて、遺伝子の発現も認められません。これに対して、うまくキャリアを設計すると、肝臓の実質細胞に送り届けて、その中で遺伝子の一部が核まで到達して、最終的に発現することができた、すなわち新しい技術の基礎が確立できたというわけです。

しかしながら、ここに示しますように、我々が今までの研究で制御することに成功した段階というのは、実は体の中の血液に入れたときの、血液の中での動き、それから肝臓の細胞に取り込まれるまで、というプロセスになるわけです。

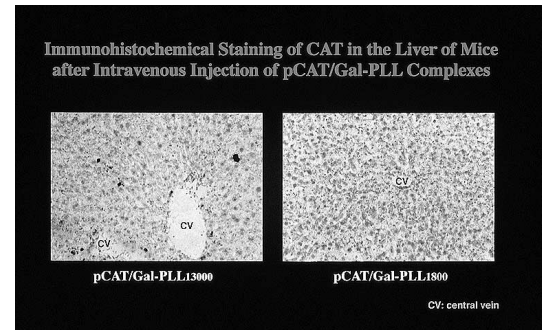
そのあと、実際には細胞の中で更にいわゆるエンドゾーム、ライソゾームからそれが漏れでて、核に到達してということで、細胞の中でのトラフィックと言いますか、動きというのがまだ残っているわけです。

このあたりの技術は、今本分野の基礎研究で一番関心を持たれているところですが、今後こういうところに更に研究が集中することによって、最終的にはトータルにこういうものを制御する技術（それがDDSということで、遺伝子のターゲティングということになるわけですが）の開発が、非常に期待されるわけです。

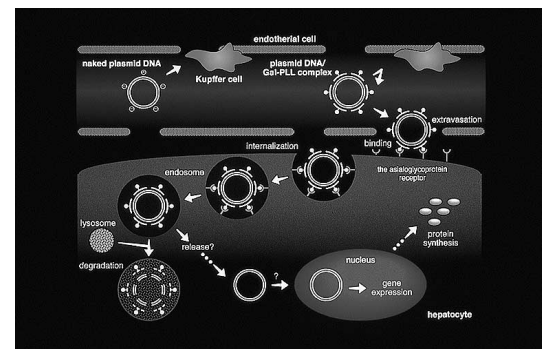
今までは基礎的な話題として、遺伝子治療のためのDDS...その例として、いわゆるターゲティング=標的指向化、すなわち遺伝子を特定のところに送り届けるというお話しをさせていただきました。

この分野でもう一つ非常に注目を集めていますのが、薬物治療で言いますと局所投与ということになりますが、例えば、スライド16のように消化管の上皮細胞に遺伝子を導入して、そこでタンパク合成をさせ分

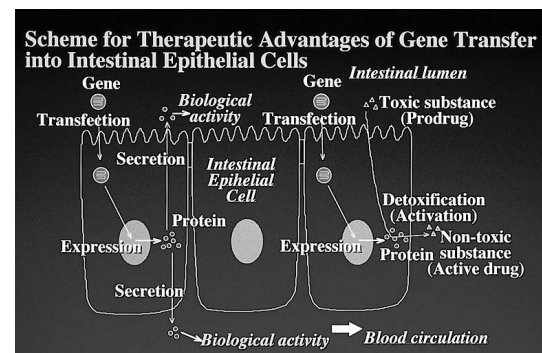
スライド14



スライド15



スライド16



泌されたタンパクで疾患の治療をする。それが例えばサイトカインの遺伝子であれば、サイトカインが体の中へ入っていくという、そういうアプローチであります。

これには局所における治療効果を狙う場合と、全身的な治療効果を狙う場合の両方があるわけですが、要するに、今まで例えばバイオテクノロジーで、遺伝子組み換えをして大腸菌でタンパクを作らせてそれを治療薬にするということだと、これは工場で培養で作って、それを非常に高度な技術で精製をして最後に医薬品にすることになります。しかし、医薬品にしたら、更に患者さんに使おうとなった段階で、口から飲んだら分解する、注射しても思うように行かないという問題が出てきてDDSということになるわけです。それであれば、一足飛びに、例えば遺伝子を直接消化管なら消化管の上皮細胞に導入して、そこで発現させれば良いのではないかと、もちろん、倫理的な問題、あるいは技術的にも色々な問題がありますけれども、そういうアプローチはやはり将来の薬物治療に対して一つのbreak-throughになるのではないかと考えています。

このように共同研究の中で、我々自身は従来より小腸の上皮細胞における物質移動（吸収）に興味をもっておりましたので、そういうところに遺伝子を導入して、そこで発現させる。それがうまく安定に発現するようになれば、口から飲む代わりにそこでどんどん作って、体の中で不足している、あるいは本来無いタンパク質を補充できるのではないかと考え、そのための基礎技術、この場合には生きた上皮細胞に遺伝子を導入する技術、それを発現させる技術と、合成されたタンパクをうまくからだ側（basolateral側）に分泌させる技術と、色々ステップがあるわけですが、の開発に取り組んでおります。

同様に、共同研究者の南カリフォルニア大学のVincent Lee教授は、呼吸器の方でずいぶん薬物の吸収等に関して経験を持っておられまして、今そちらの方では呼吸器の細胞、気管支の細胞、あるいは肺胞の細胞をターゲットにして同じように遺伝子導入とその治療への展開ということに取り組んでおられます。

こういう仕事はまだまだ端緒についたところですが、将来の医療を考えるという視点から、本研究領域研究に取り組ませていただいております。