

生体反応に立脚した薬物送達システムの設計と有効性・安全性評価

研究者所属・職名：
薬学研究科・名誉教授

ふりがな はしだ みつる

氏名： 橋田 充

主な採択課題：

- [基盤研究\(A\)「ネットワークキミコロジーに基づくDDSキャリアの安全性評価体系の構築」\(2016-2019\)](#)
- [基盤研究\(A\)「がん細胞の環境防御機構を標的としたドラッグデリバリーシステム治療戦略」\(2011-2013\)](#)

分野：医療系薬学、生体医工学

キーワード：ドラッグデリバリーシステム、体内動態、がん治療、標的指向化

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

投与された薬は血液循環に乗って全身に広がる。これを制御して患部に効率よく薬を届け、最良の治療効果を得るのが薬物送達システム（DDS）である。私は、病変部位と正常組織の環境の違いに基づいたDDSを開発し、低分子から核酸に至る様々な薬剤の治療効果増強を試みてきた。一方、DDS開発には新規素材が不可欠であるが、その安全性を保証する必要がある。安全性を体系的に評価する方法論の確立にも取り組んできた。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

がん細胞によって構築された免疫抑制状態を賦活化する因子をがん組織の標的に届けることを考えた。そのために標的細胞が表面に発現する分子に選択的に結合したり、あるいは体外からの物理的な刺激によって薬剤を放出できる仕組みを搭載した薬剤ナノカプセルを創製した。一方、これらの素材は生体適合性が高いもので構成されるため、通常の試験ではその毒性が検出できない。そこで、高感度な分析法と網羅的な解析を通じて毒性マーカーを探索することとした。

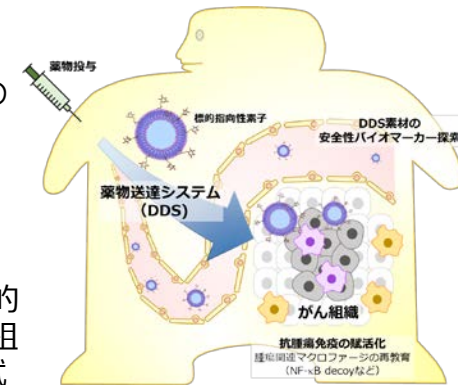


図1 DDSの設計と評価

生体反応に立脚した薬物送達システムの設計と有効性・安全性評価

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

NFκBデコイを用いたM2マクロファージの表現型転換誘導によるがん増殖抑制 私たちの開発した糖修飾リポソームと超音波照射の併用により、培養M2マクロファージにおいてNFκB活性抑制効果を有するNFκBデコイの取り込みを増大できた。さらに、NFκBの活性化を抑制し、IL-12, IL-6, TNFαの産生量を増大、VEGF, MMP-9のmRNA発現量を減少させることで、M1マクロファージに分化誘導できた。同様の方法で担癌マウスの腫瘍関連マクロファージにNFκBデコイを導入することで、腫瘍関連マクロファージ選択的にNFκB活性を低下させて、M1マクロファージへ表現型を転換し、がんの増殖抑制することができた。

CpGオリゴによる免疫賦活化と光線温熱療法の併用によるがん増殖抑制 CpGオリゴによりカーボンナノチューブを可溶化できた。さらにその複合体を担癌マウスの固形腫瘍に局所投与して赤外線レーザーを照射することで、免疫賦活効果とカーボンナノチューブの赤外線照射による温熱のがん相乗効果によるがん抑制効果を得た。

核酸医薬キャリアであるリポソームの安全性評価 リポソーム投与後、リポソーム集積が比較的高い肝臓におけるタンパク質発現の変動をプロテオミクス解析により評価したところ、大きく変動する3つのタンパク質を同定できた。それらのタンパク質は、インターフェロンなどのサイトカイン産生に関与するタンパク質であり、肝毒性のマーカーとして期待できる。

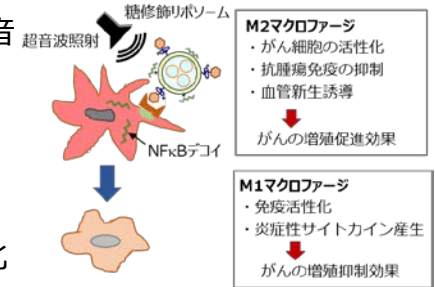


図2 糖修飾リポソームと超音波照射を利用したNFκBデリバリーによるマクロファージの表現型の変化に基づくがん増殖抑制効果

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

がんや希少疾患など難治性疾患に対する治療戦略において、標的指向性の極めて高いバイオ医薬品が不可欠である。これらの薬剤を実用化に繋げるには、両輪の対をなす画期的なDDSの開発が鍵である。難治性疾患であるがゆえ治療効果は優先されるものの、患者QOL・安心を考えた安全性保証への評価体系の確立も急務である。本研究が端緒となり、高感度・網羅的分析とシミュレーションによる治療システムの評価に関する研究が進むことに期待したい。

がん、希少疾患など難治性疾患に対する治療の実現

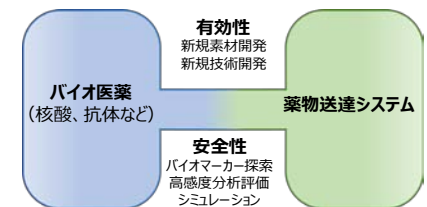


図3 DDSの課題と展望