

先端医療を支えるドラッグデリバリーシステム

田畑 泰彦

要 旨：ドラッグデリバリーシステム(DDS)は薬の治療効果を高め、副作用を低減させるための技術、方法論として発展してきた。しかし、薬を治療薬としてのみならず予防薬、診断薬としてながめ、予防、診断効果を増強させる。生体シグナル因子を薬と見なせば、DDSは生体組織の再生誘導治療を実現する。医療を支える基礎生物医学研究の発展にもDDSは重要である。すなわち、DDSとは医薬工連携が生んだ先端医療を支える基盤テクノロジーである。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 797-803)

Key words: drug delivery system, cell-based tissue regeneration, biological signaling factor, advanced medical therapy, basic research

ドラッグデリバリーシステム(DDS) 概念の変遷

ある生物活性をもつ物質を体内に投入し、その活性によって病気を治癒させるというのが薬物治療である。これらの物質はその目的から治療薬と呼ばれる。ところが、この治療薬の体内での動き、運命を考えると、必ずしもうまく制御されているとはいえない。体内に入った治療薬は、その作用部位、作用細胞に届かなければその効果は発揮されない。作用部位に届かなかった場合には、治療効果が望めないだけでなく、しばしば正常部位に対して毒性を示し、副作用の原因となる。そこで、治療薬をその作用部位へ効率よく運び、その治療効果を最大限に高める工夫が必要となる。治療薬の体内動態、運命をコントロールする目的で、高分子、セラミックス、金属などのさまざまな材料がデザインされ、それらと治療薬との組み合わせ技術、方法論としてのドラッグデリバリーシステム(DDS)が発展してきた。このように、これまでの研究開発の発展の経緯から、DDSの対象は治療薬であり、薬学の製剤学の一つであると考えられてきた。

DDS技術、方法論は、このように薬物治療のみに限

定されるものであろうか。病気の診断、予防に利用できる物質、すなわち診断薬、予防薬に適用すれば、診断、予防効果は高まるはずである。あるいは、DDS概念をUV吸収、美白物質に適用すれば、これらの生物効果は高められ、スキンケア、化粧分野にもよい効果を与える。新規な遺伝子がみつけれ、それらの生物活性を調べたい時、遺伝子を細胞内に取り込ませ、核までデリバリーするための技術が必要となる。この目的にもDDS技術、方法論は使える。このように、DDSとは生物活性を期待する物質の効果を高めるための基盤概念であり、その材料、技術、方法論が適用できる範囲はきわめて広い。Table 1に、現在、考えられるDDS概念の適応可能な分野を示す。近年のゲノム科学、生物医学研究のめざましい進歩に伴い、利用できる物質の種類も、低分子から高分子物質、ウイルス、細菌、細胞に至るまで増え、これらを用いた新しい先端医療(治療、予防、診断)の発展が期待されている。「ドラッグ」という言葉の意味をより広く考えることが必要な時代となっている。

先端医療の中での再生医療の位置付け

移植肝臓の不足のために、命を落としていく肝不全の子供を目の前にして、米国の小児肝臓移植外科医と

京都大学再生医科学研究所生体組織工学研究部門生体材料学分野

2006年8月8日受理

Table 1 Advanced medical therapy and basic research of biology and medicine to be further developed by DDS technology and methodology

Advanced medical therapy	Therapy	Drug therapy, Gene therapy, Immuno-chemotherapy, Radio therapy, Thermo therapy, Ultrasound therapy, Surgical therapy (Reconstruction, Organ transplantation, and Regeneration therapies), Physical therapy (Interventional radiology and Regeneration inductive therapy).
	Prophylaxis	Systemic immunity, Local (mucosal) immunity, Vaccination, Desensitization therapy, Immune tolerance therapy
	Diagnosis	X-ray imaging, Ultrasound imaging, MR imaging, Genetic diagnosis (microarray)
Basic research	Cell biology	Cellular internalization of substances, Regulation of intracellular trafficking of substances, Stem cell technology
	Molecular biology	Genetic manipulation, Regulation of gene expression, Genetic analysis
	Embryology	Elucidation and regulation of embryogenesis
	Biochemistry	Stabilization of protein and gene
	Experimental biology (Animal experiment)	Preparation of disease animal models, Basic research aiming at medical therapy

材料工学者とがアイデアを出し合って、肝細胞を生体吸収性高分子からなる三次元スポンジ材料内で培養し、得られた肝細胞の増殖塊を治療に利用できないかと考えた。これが再生医療の始まりである。用いる細胞が患者由来のものであれば、得られた肝臓様構造体に対する免疫拒絶反応もなく、かつ材料が消失するため異物反応もなく、理想的な治療法となる。このアイデアを現実化するためには、細胞と材料との両方が必要である。近年の再生現象にかかわる基礎生物医学研究の進歩により、生体組織や臓器中にも細胞分化能力の高い幹細胞や前駆細胞の存在が明らかとなり¹⁾、それらの利用も可能になってきた。また、細胞が相互作用、増殖分化を促すための局所周辺環境に関する知見も集積されている。一般に、細胞を利用した自己生体組織・臓器の再生誘導には、細胞とともに細胞が増殖、分化しやすい場を設定することが必要不可欠となる²⁻⁵⁾。この生体組織の再生誘導を手助けするための場を作り与える医工学技術、方法論が生体組織工学であり、多くの材料が、さまざまな目的で利用されている。細胞の周辺環境は、タンパク質、多糖、脂質などからなる細胞の増殖、分化のための三次元足場と、細胞の増殖、分化を促す生体シグナル因子とから構成されている。再生現象にかかわる基礎生物医学(再生医学

と呼ばれる)が発展し、再生のメカニズムが解明されることも大切である。しかし、それが直接には患者の治療(つまり再生医療)につながらないことも多い。再生医学と生体組織工学との両研究分野が車の両輪のごとく機能して初めて、再生医療が実現されることを忘れてはいけない。例えば、三次元足場には材料工学が、生体シグナル因子の利用にはDDSとの協力が必要不可欠であり、再生医療はまさに医薬工連携分野である。

再生医療は人工臓器、免疫抑制剤を用いない点で、再建外科、臓器移植などの外科治療とは大きく異なるが、もちろん、長所短所もあり、オールマイティではない。しかしながら、これまでの先端外科治療の欠点を補い、治療の適用拡大を可能とするだけでなく、新しい治療法を提案する可能性もあるため、患者に福音をもたらす第3の治療法としての位置を確立しつつある。再生医療は患者自身の自然治癒力を介した再生誘導治療がその基本概念であり、患者に対してやさしい理想的な治療法である。このアイデアは、これまで、主に外科治療と組み合わせて展開されてきた。しかしながら、再生誘導の概念は、慢性疾患の再生治療、組織の器質化促進による動脈瘤の血管内カテーテル治療などにも生かされ、今後、内科治療に対しても再生医療は重要な役割を演じていくと考えられる⁴⁻⁶⁾。

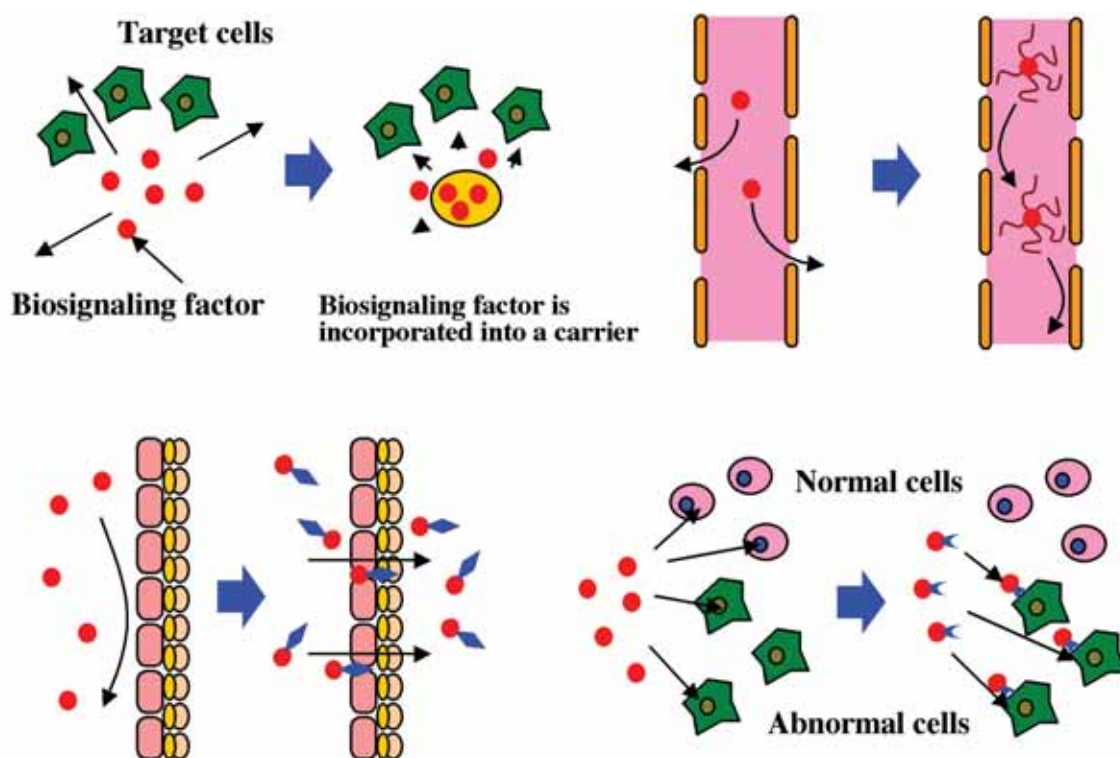


Figure 1 DDS essential requisites for advanced medical therapy.

- A: Controlled release of biosignaling factor.
 B: Prolongation of biosignaling factor life-time.
 C: Acceleration of biosignaling factor absorption.
 D: Biosignaling factor targeting.

A	B
C	D

再生誘導治療を実現するための生体組織工学

生体組織の再生誘導による修復と臓器機能の代替による疾病の治療が行われる場所により、生体組織工学は生体外と生体内とに分けられる。再生誘導の場の設定には大きな工夫が必要となり、これまでの基礎生物医学知識と細胞培養技術のみでは限界のある生体外アプローチに対して、生体内では、再生誘導に必要な物質が自動的に供給される可能性があり、現在では、ほとんどすべての生体組織の再生誘導治療は生体内アプローチによって試みられている²⁻⁶⁾。

生体組織工学には、大きく分けて4つの基盤技術がある。その1番目は、生体組織の再生誘導のための足場、つまり、細胞を立体的に配置させ、その接着・増殖・分化を促進させるための人工細胞外マトリクスである⁷⁾。2番目は、宿主側タンパク質や細胞の侵入およ

び線維性組織の充填から、再生誘導スペースを確保するための技術である。3番目の基盤技術としては、多数の質のよい幹細胞を単離、増殖させるための培養技術、装置が挙げられる。

4番目が、生体シグナル因子の利用技術である。一般に、生体因子の生体内寿命は短く不安定であり、必要な因子を、単に水に溶かして必要部位に投与するだけでは、期待する生体組織の再生促進効果は得られない。そこで、再生の場において細胞増殖因子の濃度を必要な期間にわたって有効値に保たなければならない。これを可能にするのがDDSであることは疑いない^{3,5,8)}。その目的は、生体シグナル因子の徐放化、生体シグナル因子の生体内寿命の延長、生体シグナル因子の吸収促進、あるいは生体シグナル因子のターゲティングなどである。このいずれの目的も再生医療には不可欠である(Fig. 1)。例えば、細胞増殖因子を再生の場で持続的

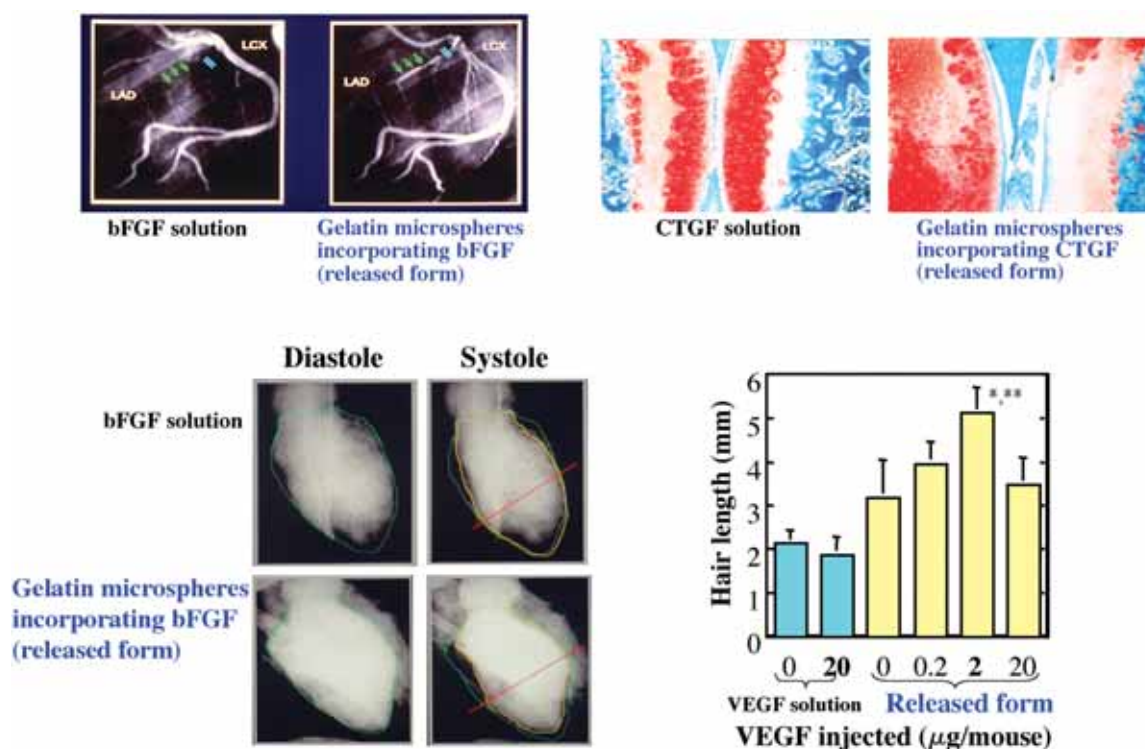


Figure 2 Some examples of regeneration therapy to induce various tissues by the controlled release technology of growth factors from biodegradable hydrogels.

A: Regeneration induction of coronary artery and recovery of heart muscle motion by the controlled release of basic fibroblast growth factor (bFGF) from a gelatin hydrogel.

B: Regeneration induction of articular cartilage to treat osteoarthritis by the controlled release of connective tissue growth factor (CTGF) from a gelatin hydrogel.

C: Promotion of hair shaft elongation by the controlled release of vascular endothelial growth factor (VEGF) from a gelatin hydrogel.

*: $p < 0.05$; versus VEGF solu (0 $\mu\text{g}/\text{mouse}$), **: $p < 0.05$; VEGF solu (20 $\mu\text{g}/\text{mouse}$)

A | B
C

に放出(徐放)させることができれば、細胞の増殖分化が高まり、自己組織の再生が促される^{3,5,6,8}。

再生誘導治療におけるDDSの重要性

生体組織の再生誘導で用いる薬は細胞増殖因子およびその遺伝子などの生体シグナル因子である。すでに、生体組織の再生を目指した細胞増殖因子の利用が試みられ、その徐放化が必要不可欠であることが強調されている。タンパク質などの高分子物質の徐放化における最大の問題は生物活性の低下である。この活性低下の抑制と徐放期間の制御の観点から、私たちは、生体吸収性ハイドロゲルを利用した徐放化システムを考察してきた^{3,9}。このシステムでは、物理的な相互作用力によってハイドロゲル内に固定化された生体シグナル因子が、分解によるハイドロゲルの水可溶化にと

もなって、徐放化される。生体吸収性ハイドロゲルキャリアを用いて、生物活性をもつ細胞増殖因子を再生の場で徐放させることにより、種々の生体組織の再生誘導が可能となっている(Fig. 2)^{5,10}。その中で、虚血性疾患に対する血管新生誘導治療、胸骨と胸骨周辺軟骨組織の再生治癒促進治療については、すでに大型動物実験も終了し、大学病院の倫理委員会の許可も得られ、臨床研究が始まっている(Fig. 3)。

ハイドロゲルを用いたプラスミドDNAやsmall interference(siRNA)などの徐放化技術がその生物作用の発現効率を高めることがわかっている^{6,11~13}。また、プラスミドDNAを幹細胞内で徐放化することによって、ウイルスベクターに匹敵する遺伝子発現レベルと発現期間の延長が達成された。この遺伝子改変幹細胞は優れた治療効果を示し^{6,14}、天然のターゲティング担体と

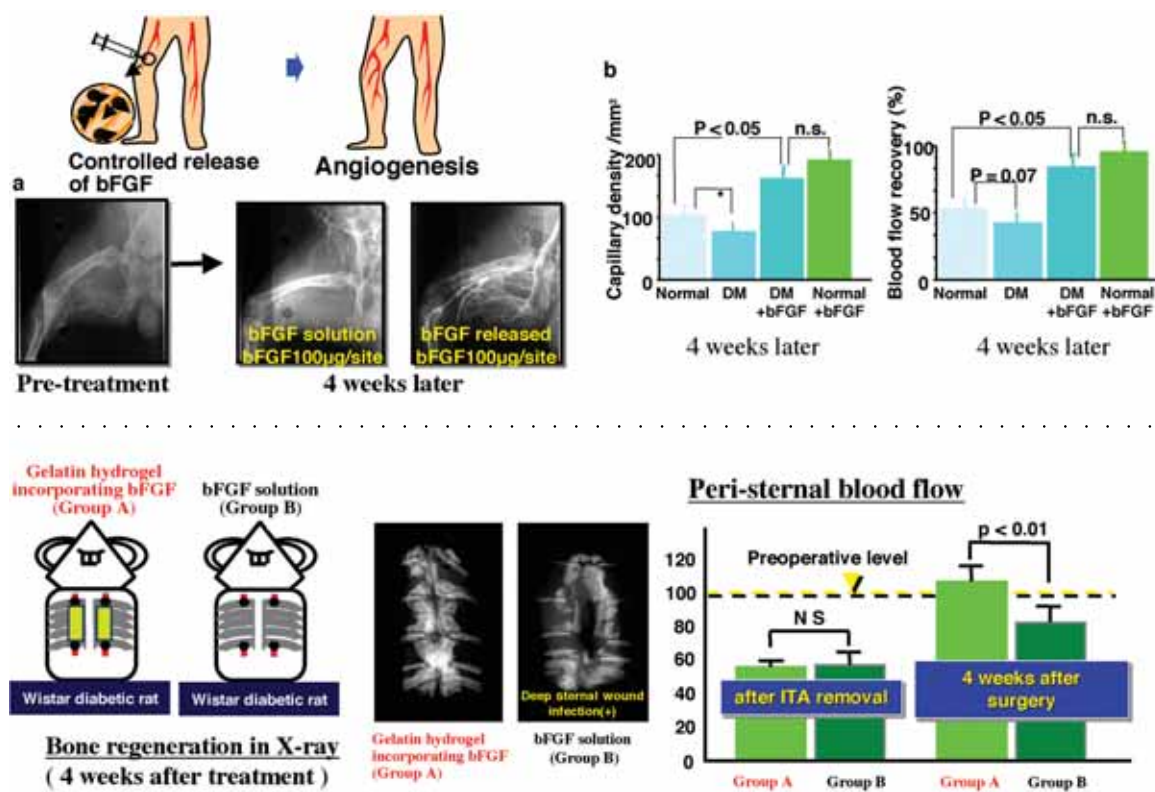


Figure 3 A: Angiogenic therapy for ischemic legs of normal and diabetic rats by the intramuscular injection of gelatin microspheres incorporating bFGF (the controlled release of bFGF) and bFGF solution.
a: Angiography of ischemic legs of diabetic rats before and after bFGF infection.
b: Capillary density and blood flow recovery in the ischemic leg areas of normal and diabetic (DM) rats.
B: Regeneration of sternum defects and angiogenesis by the controlled release of bFGF for diabetic rats.

しての幹細胞を活用した細胞移植再生治療(細胞・遺伝子ハイブリッド治療)が期待される^{14,15)}。

また、生体内の欠損部に外科的に再生の場を作り再生を誘導する「外科的再生」のアプローチとは異なり、線維化組織を消化分解することで、病的部位に再生誘導の場を確保し、周辺健康部位の再生誘導能力を介して難治性慢性疾患の治療を行うという「内科的再生誘導治療」の試みも始まっている⁴⁻⁶⁾(Fig. 4)。生体シグナル因子のDDS技術を用いた、「内科的再生」の具体例として、糖尿病性腎症モデルマウスの腎皮膜下でのマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)プラスミドDNAの徐放化による腎臓線維化の改善、HGFの徐放化によるラット拡張型心筋症とラット肝硬変の悪化の抑制などがある^{5,6,11)}(Fig. 4)。また、HSP47に対するsiRNAの徐放化による腹膜線維化の進行抑制が報告されている。

おわりに

「ドラッグ」という言葉の意味を英英辞典で調べてみると、「substance taken for the effects it produces」と記載されている。これからもわかるように、「ドラッグ」とは、特に、薬物治療を目指した物質に限定されているわけではない。つまり、DDSとは、投与(送達)方法や形態を工夫し、物質(ドラッグ)の動きを精密にコントロールすることによって、その作用発現部位に望ましい濃度・時間パターンのもとに物質を選択的に送り込み、結果として、最高の生物効果を得ることを目的とした物質の投与(宅配)に関する概念であると広く理解することができる。つまり、DDSとは、基礎生物学あるいはその関連応用分野、さらには薬物治療以外の治療、予防、診断の開発研究にも必要不可欠な基盤テ

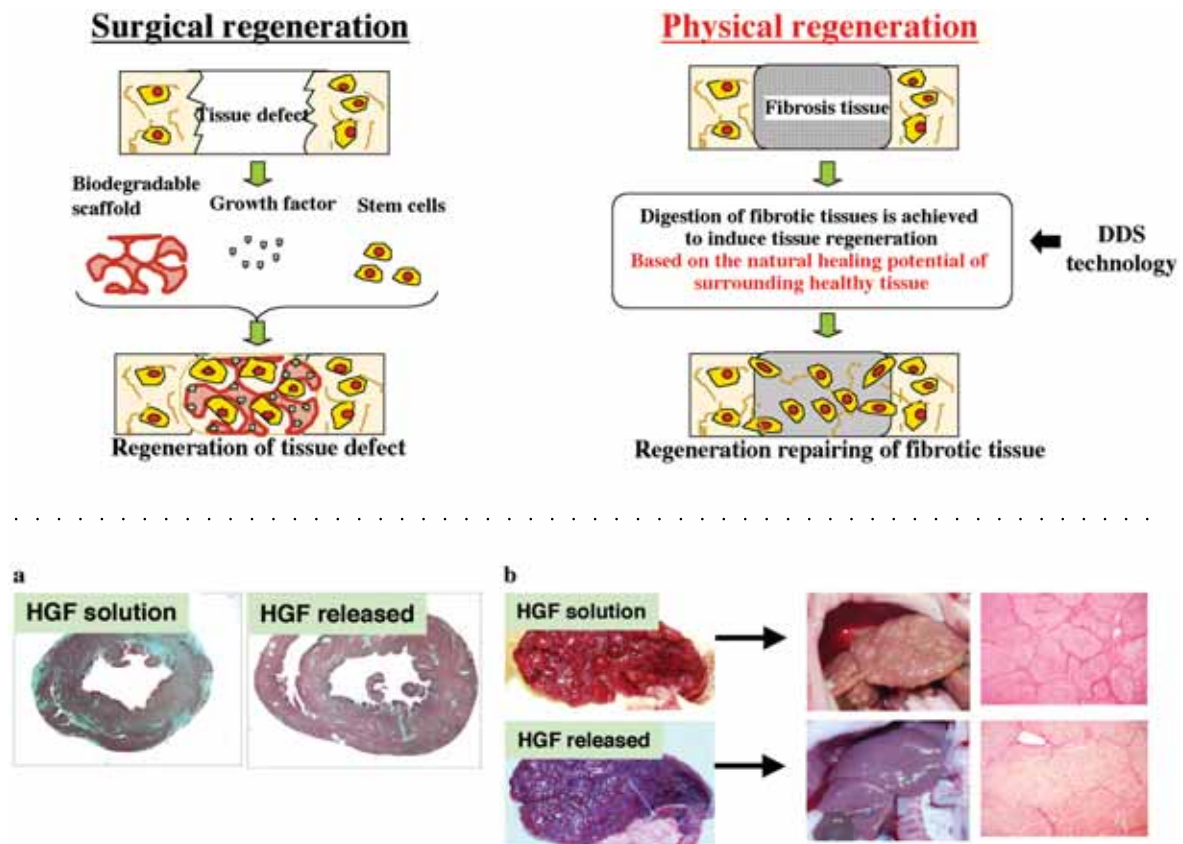


Figure 4 A: The concept of physical tissue engineering of internal medicine. Achievement of wound healing of fibrotic tissues based on the natural potentials to induce tissue regeneration accompanied with the digestion and degradation of the disease site.
B: Therapeutic trials of chronic fibrotic diseases based on the DDS technology of growth factors.
a: Anti-fibrotic therapy by the controlled release of hepatocyte growth factor (HGF) on dilated cardiomyopathy.
b: Anti-fibrotic therapy by the controlled release of HGF on liver cirrhosis.

A
B

クノロジーであることを再認識していただきたい。これまでのDDS＝薬物治療という固定の既存概念にとらわれず、体外、体内に関係なく、不安定かつ作用部位の特異性もない物質(ドラッグ)になんらかの生物効果を期待するためには、使われる物質の動きと運命の制御が大切である。まさに、DDSは医薬工連携によってのみ実現、発展できる境界融合領域研究である。今後、DDSの概念をうまく取り込むことによって、脈管学の研究分野が、大きく発展、新たな展開ができることを期待してやまない。

文 献

1) 田賀哲也, 中畑龍俊 編: こここまで進んだ幹細胞研究と

- 再生医療2006. 実験医学増刊号, 2006, 24.
2) 田畑泰彦 編: こここまで進んだ再生医療の実際. 羊土社, 東京, 2003.
3) Tabata Y: Tissue regeneration based on growth factor release. Tissue Eng, 2003, 9 (Suppl 1): S5-S15.
4) 田畑泰彦 編: 再生医療へのブレークスルー. 遺伝子医学MOOK 1, メディカルドゥ, 大阪, 2004.
5) Tabata Y: Significance of release technology in tissue engineering. Drug Discov Today, 2005, 10: 1639-1646.
6) 田畑泰彦 編: Tissue engineeringをベースとした組織再生誘導治療. Drug Deliv Syst, 2005, 20: 83-137.
7) 田畑泰彦: 骨の再生: スキャフォールド(Scaffold). THE BONE, 2003, 17: 29-34.
8) 田畑泰彦 編: ドラッグデリバリーシステム, DDS技術

- の新たな展開とその活用法．遺伝子医学別冊，2003．
- 9) Ikada Y, Tabata Y: Protein release from gelatin matrices. *Adv Drug Deliv Rev*, 1998, **31**: 287–301.
- 10) 松本邦夫，田畑泰彦 編：細胞増殖因子と再生医療．メディカルレビュー社，東京，2006．
- 11) Yamamoto M, Tabata Y: Tissue engineering by modulated gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, **58**: 535–554.
- 12) Matsumoto G, Kushibiki T, Kinoshita Y et al: Cationized gelatin delivery of a plasmid DNA expressing small interference RNA for VEGF inhibits murine squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*, 2006, **97**: 313–321.
- 13) Kushibiki T, Nagata-Nakajima N, Sugai M et al: Enhanced anti-fibrotic activity of plasmid DNA expressing small interference RNA for TGF-beta type II receptor for a mouse model of obstructive nephropathy by cationized gelatin prepared from different amine compounds. *J Control Release*, 2006, **110**: 610–617.
- 14) Nagaya N, Kangawa K, Kanda M et al: Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. *Circulation*, 2003, **108**: 889–895.
- 15) 原島秀吉，田畑泰彦 編：ウイルスを用いない遺伝子導入法の材料，技術，方法論の新たな展開．遺伝子医学MOOK 5，メディカルドゥ，大阪，2006．

Drug Delivery Systems to Realize Advanced Medical Therapy

Yasuhiko Tabata

Department of Biomaterials, Field of Tissue Engineering, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University,
Kyoto, Japan

Key words: drug delivery system, cell-based tissue regeneration, biological signaling factor, advanced medical therapy, basic research

Drug delivery systems (DDS) have been developed as a technology and methodology to enhance the *in vivo* efficacy of therapeutic drugs. Additionally, the DDS concept is applicable to prophylactic and diagnostic drugs for their medical efficacy. When applied to biological signaling factors that can regulate the proliferation and differentiation of cells, the DDS technology highly expected to realize the cell-based tissue regeneration therapy. Basic research for biology and medicine will be developed by optimizing the DDS techniques. DDS serve as a fundamental technology and methodology to achieve advanced medical therapy, and has the clear potential to affect patient care.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 797–803)