

# 薬品動態制御学

講師：樋口 ゆり子



## 研究概要

薬物は、生体内において非特異的に分布するため、治療効果を高め、副作用を抑えるためには、薬物の体内動態を最適化する必要があります。このような、薬物治療の最適化を目的とした投与技術に関する概念をドラッグデリバリーシステム（DDS: Drug Delivery System）と呼びます。近年、低分子化合物、タンパク質、核酸、細胞など、治療に用いられる薬物は多様化しています。したがって、DDS 開発においては、治療に用いる薬物の物性、治療メカニズムなどの薬物側の特徴、および、対象疾患における治療標的組織の構造、細胞機能などの生体側の特徴の両側面から合理的に設計する必要があります。さらに、新しい薬物や薬物送達技術の特徴に合わせ、新しい分析技術を駆使して、体内動態、治療効果の評価法を開発する必要があります。このような背景のもと、薬品動態制御学分野では、以下のような研究に取り組んでいます。

### 1) 治療の最適化を目的とする薬物の体内動態制御法、製剤設計法の開発

薬物を治療標的組織・細胞に送達するためのキャリアとして、脂質、合成高分子ポリマー、生体由来高分子などで構成されるナノ微粒子の利用が有効です。私たちは、薬物の構造、分子量、脂溶性・水溶性などの物性に合わせて、ナノ微粒子への薬物封入率の向上、生体内における薬物保持および放出の制御、を目的に、ナノ微粒子の構成分子の選択、薬物封入法の最適化を行っています。また、標的組織・細胞への選択的送達を実現するために、糖鎖とその認識レセプター、抗体と抗原などの特異的な生体分子の認識機構を利用して、リガンド分子として糖鎖または抗体を修飾したキャリアを開発し、治療効果の増強をこころみています。さらに、抗体医薬などの中分子医薬のための DDS 開発も行っています。

### 2) ナノ製剤の物性 / 薬効 / 毒性相関の分子機構解明と評価技術の開発

DDS 開発において、薬物およびキャリアによる副作用を軽減させる製剤設計が重要です。私たちは、これまでもナノ製剤の毒性の評価を行ってきましたが、特定

の分子に着目した毒性評価にとどまっていた。近年、LS/MS/MS による高感度で網羅的なタンパク質発現変動の検出が可能になり、私たちも、本手法を用いて、ナノ製剤の毒性マーカーの探索を行っています。とりわけ、代謝を担う臓器である肝臓に着目し、ナノ製剤を添加した培養肝細胞およびナノ製剤を投与したマウスの肝臓におけるタンパク質発現の変動ならびにリン酸化タンパク質の発現量の変動を評価し、パスウェイ解析を行い、マーカー分子を同定します。さらに、治療が長期に渡る場合を想定し、単回投与と複数回投与した場合のタンパク質発現の変動を比較し、複数回投与の場合に生じる毒性のメカニズムを分析しています。

### 3) ドラッグデリバリーシステム技術を活用した細胞製剤化に関する研究

近年、間葉系幹細胞の製剤が日本でも販売されるようになりました。細胞は、従来の低分子化合物、高分子化合物や核酸を用いた薬物とは、全く異なる性質を有していますが、従来の薬物と同様に治療標的組織へ送達する DDS の概念は有効であると考えます。私たちは、これまで培ってきた知識と技術を応用し、間葉系幹細胞の体内動態制御法を開発しています。まずは、治療標的細胞との細胞間接着を増強することを目的に、PEG 脂質にリガンド分子を結合させ、その結合体を含む培地で細胞を培養することにより、細胞膜表面にリガンド分子を修飾する方法を開発しています。さらに、生体内の環境に応答して細胞の機能を変化させることで、治療標的部位選択的に治療効果を発現する細胞の作製も行っています。

## 主要論文

- C. Chantaravong et al., Synthesis and functional characterization of novel sialyl LewisX mimic-decorated liposomes for E-selectin-mediated targeting to inflamed endothelial cells. *Mol Pharm.* 14(5), 1528-1537, 2017.
- T. Ohta et al., In vitro cellular gene delivery employing a novel composite material of single-walled carbon nanotubes associated with designed peptides with pegylation. *J Pharm Sci.* 106(3), 792-802, 2017.
- R. Abdalkader et al., The development of mechanically formed stable nanobubbles intended for sonoporation-mediated gene transfection. *Drug Deliv.* 24(1), 320-327, 2017