

IL-23)・ケモカイン (MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL10), I-TAC (CXCL11), SDF-1 (CXCL12), MIP-1 (CCL3), MIP-3 (CCL19), MIP-3 (CCL20), SLC (CCL21))、およびケモカインレセプター (CCR6, CCR7) の発現を定量する。

(5) 末梢血細胞の解析

さらに多くの乾癬患者末梢血を採取する。樹状細胞マーカーであるMDCのマーカーであるCD11cとTLR3, PDCマーカーであるTLR7/9とCD113, および両者のBDCAマーカーの解析をフローサイトメトリーおよびRT-PCRで行う。また、MDCからのPoly (I:C) 刺激によるIL-12, IL-23, 産生、PDCのODN2216刺激によるIFN産生の検討をELISA, RT-PCRで精力的に行う。

(6) 生検組織の解析

さらに多くの乾癬患者より皮疹部の生検組織を採取する。樹状細胞マーカーのうちCD207 (Langerin) およびCD83およびCD208 (活性型マーカー) およびCタイプレクチン (CD205, CD206) さらにPDCマーカーであるCD123およびTLR9の発現、樹状細胞の遊走に重要なケモカインのCXCL12, CCL19, CCL21の発現を精力的に多検体で免疫染色およびRT-PCRで検討する。

(7) 樹状細胞の分離と機能解析

ヒト樹状細胞は乾癬患者末梢血から磁気ビーズを用いてT細胞、単球、NK細胞を除いたのちCD34陽性細胞をポジティブセレクションしGM-CSF, IL-4を添加して増殖させる (MDC)。さらに末梢血および生検組織からのPDC (BDCA-2/4またはTLR9陽性) およびMDC (BDCA1/3またはTLR3陽性) を分離してPoly (I:C) およびODN2216のPAMPsに反応するサイトカイン産生能およびTLR発現の変化をコントロールと比較検討する。またケモカインレセプターの発現も検討する。

(8) インターフェロン作用の検討

乾癬患者およびコントロールPBMCの2, 5AS, PKR, Mxの発現をリアルタイムRT-PCRで定量する。同様に生検組織における上記たんぱく質の発現もリアルタイムRT-PCRおよび免疫組織染色にて検索する。Poly (I:C) およびODN2216に対する反応性の違いからIFN

誘導を行える有効な CpG ODN の検討も行う。さらに IFN 産生を制御する因子の検索も行う。

C. 研究結果

関節リウマチでは I 型インターフェロンを産生する TLR 9 陽性の PDC の減少が著明であった。SLE の炎症皮膚と異なり滑膜などの炎症局所への浸潤も認められず、慢性的な消耗もしくはリンパ節での停滞が考えられた。これらの機能の回復のためインターフェロン産生を誘導するプラスミド DNA を作成できた。皮下注射に加えて経皮塗布にて作用を発揮する可能性が示唆された。

DとE. 考察と結論

乾癬皮疹部における TLR3 の重要性が示唆され、ポリ IC を含有する siRNA の開発により効率よく樹状細胞を制御できると考えられた。逆に C 型レクチンを用いた負の制御の可能性も示唆された。ナノワクチンに関しては樹状細胞に特異的に取り込まれるナノ粒子サイズを明らかにし、免疫応答を示すところが明らかになった。今後さらにアジュバントの検討により効率化をはかっていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Kanazawa H, Okada A, Igarashi E, Higaki M, Miyabe T, Sano T, Nishimura R.. Determination of midazolam and its metabolite as a probe for cytochrome P450 3A4 phenotype by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatography A*. 2004 ; 1031 : 213-218.
2. Higaki M, Ishihara T, Izumo N, Takatsu M, Mizushima Y. Treatment of experimental arthritis with PLGA nanoparticles containing betamethasone sodium phosphate. *Ann Rheum Dis*. Published Online First [Feb 4, 2005]. Doi: 10. 1136/ard.2004.030759.
3. 檜垣 恵. キャッツクロー 機能性食品ガイド. 講談社, 2004;338-345
4. 檜垣 恵. 乾癬性関節炎の臨床. *リウマチ科* 2004; 31: 94-100
5. 石原 務、出雲信夫、檜垣 恵、水島 裕. 新しく開発中の薬剤ーナノステロイドー 炎症と免疫 2005 ; 13 : 31-35.

6. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I. Ear involvement in patients with Rheumatoid Arthritis. Otol Neurotol (in press)
7. Ishihara T, Izumo N, Higaki M, Shimada R, Hagi, T, Mine R, Ogawa Y, Mizushima Y. The role of zinc in formation of PLGA/PLA nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate and its release profile. J Controlled Release (in press)

学会発表

1. 檜垣 恵, 石原 務, 高津 光晴, 浅野 聡子, 峰 リサ, 水島 裕. 実験的関節炎モデルにおけるナノステロイドの作用. 第48回日本リウマチ学会. 岡山. 2004.4.
2. 浅野 聡子, 峰 リサ, 田村 幸久, 坪井 声示, 檜垣 恵, 水島 裕. 関節リウマチ患者における TLR 発現とインターフェロン産生. 第48回日本リウマチ学会. 岡山. 2004.4.
3. 石原 務, 井上圭子, 嶋田 恵美, 檜垣 恵, 水島 裕. 医薬品封入ナノ粒子の皮膚組織への移行・効果と経皮吸収. 第20回日本 DDS 学会. 東京. 2004.7.
4. 田村 哲也, 喜多 知子, 遠藤 剛, 金 泰秀, 中川 隆之, 石原 務, 檜垣 恵, 伊藤 壽一. ナノ微粒子製剤の内耳移行性に関する検討. 第20回日本 DDS 学会. 東京. 2004.7.
5. 後藤 真央子, 石原 務, 檜垣 恵, 水島 裕, 金澤 秀子. 硬質ナノ微粒子の調製とその薬物キャリアとしての評価. 第20回日本 DDS 学会. 東京. 2004.7.
6. 石原 務, 出雲 信夫, 酒井 勉, 上野 晃憲, 檜垣 恵, 神野 英生, 北原 健二, 水島 裕. ターゲット・徐放性ナノステロイド粒子による抗炎症効果. 第25回日本炎症・再生医学会. 東京. 2004.7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 重水素減少水からなるリウマチ予防、治療剤及び飲料
特願 2004-170673 (出願日 2004年6月9日)

発明者：檜垣恵、水島裕、臼井龍夫、関邦博、矢崎リサ

2. 核酸含有ナノ粒子

出願日 2004年7月15日 出願番号 2004-205842

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

ハイドロキシアパタイト粒子を用いた製剤の開発

上野 晃憲（株式会社L T Tバイオフーマ）、

水島 裕（東京慈恵会医科大学D D S研究所）

研究要旨

平成14年度と平成15年度の研究において、作製したハイドロキシアパタイト粒子に、薬物としてエナント酸テストステロン、シクロスポリンA、インターフェロン α を封入したものを作製して、それが製剤として有用であるかを検討した。皮下注射の投与方法、経口投与方法について主に検討したが、徐放性製剤の可能性のあるものが明らかとなった。しかしながら、まだ改善すべき点があることも明らかとなった。

A. 研究目的

骨の成分であるリン酸水素カルシウムからできているハイドロキシアパタイト (hydroxyapatite, Hap) の直径が数 \sim 10 μ m程度の多孔性粒子のナノレベルの孔内に薬物を封じ込めることにより、吸収の改善あるいは徐放性を持たせた新規製剤（注射剤あるいは経口剤）の開発を目指すことを目的とする。平成14年度および15年度において、研究分担者であった田中順三、生駒俊之によって作製されたハイドロキシアパタイト粒子にいくつかの薬物封入を試み、血中濃度を測定して、製剤としての可能性について考察した。

B. 研究方法と結果

作製した粒子の徐放性・溶出性について、動物に投与してその血中濃度を測定することにより、検討を行った。以下に示す項目に分けて、報告する。

- (1) ハイドロキシアパタイトの作製
- (2) エナント酸テストステロンでの検討
- (3) シクロスポリンAでの検討
- (4) インターフェロンでの検討

(1) ハイドロキシアパタイトの作製

① ハイドロキシアパタイト (水酸リン酸カルシウム、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) の作成

炭酸カルシウム (CaCO_3 , 粉末、和光純薬工業) 100 g を摂氏 1050 度で 3 時間加熱することにより、 CaO の粉末を得た。この CaO に 1/3 量の蒸留水を加えることにより、水酸化カルシウムを作成した。0.5 M の水酸化カルシウム懸濁液 (2 L) 中に、0.6 M リン酸溶液を滴下した。リン酸溶液は総量で 1 L であった。攪拌は室温で強く行い、その後一晩放置した。

この懸濁液の pH を 7.5 に調整してから、スプレー・ドライ法によって球状の多孔性ハイドロキシアパタイト (spherical porous hydroxyapatite, SP-HAp) の微粒子 (microparticle) を作成した。

その後、摂氏 400 度で 30 分間焼成したもの (SP-HAp 400) を作成し、以下の実験に使用した。得られた多孔性 HAp 粒子は、平均直径 5 μm で比表面積 77.426 mm^2/g であった。今年度の実験においては、全て摂氏 400 度で焼成したものをを用いて、薬物の封入を行なった。

(2) エナント酸テストステロンでの検討

① エナント酸テストステロン封入微粒子の調整

400 度で焼成した平均直径 5 μm の多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子 50 mg に、100 μL のエナント酸テストステロン溶液 (500 mg のエナント酸テストステロンを 200 μL のアセトンに溶解した溶液) を加えて、粒子が液体に浸る状態にして、溶液を滲み込ませた。さらに、アセトン 100 μL を添加してから強く攪拌後、3500 rpm / 5 分間遠心分離し、上清を除去した。減圧吸引してアセトンを完全に留去することで、エナント酸テストステロンを封入したハイドロキシアパタイトの微粒子を得た。

② 動物実験の投与用サンプルの作製

得られたエナント酸テストステロン封入 HAp 粒子を、3 ml の 0.3% のカルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁させ、これを動物実験における投与用サンプルとした。

③ HAp 粒子内へのエナント酸テストステロン封入量の測定

作製された投与用エナント酸テストステロン封入 HAp 粒子懸濁液を、アセトン中で室温下にて 1 時間振とうさせ、溶液中に存在するエナント酸テストステロン量を HPLC により定量した。その結果、HAp 粒子 50 mg あた

り、エナント酸テストステロン 40mg が封入されていることを確認した。

④ 皮下投与による血中濃度変化

上記のエナント酸テストステロンを封入した粒子は、注射針ゲージ番号 G 2 5 の付いた注射器 (1 ml) を用いて投与が可能であった。d d Y マウスの背部皮下に投与し、その後 5 日後までの血中濃度を測定した。対照として、現行で用いられているエナント酸テストステロンを用いて比較した。血液の採血は、無麻酔でマウス眼窩よりキャピラリーによって採血をした。採取した血液を充分凝固させてから 3 0 0 0 r p m 1 0 分間の遠心を行なった後、上清を採取した。テストステロンの濃度の測定については、測定業者に依頼した。

その結果を次の図の A に示した。H A p 製剤では初期に血中濃度の上昇がみられた。また、投与 1 日後から 5 日後までの測定した結果からは、特に優れた徐放効果は観察されず、現行の製剤との有意な違いが示せなかった。

このことから、皮下投与用の徐放製剤として H A p 粒子を利用するとしたら、エナント酸テストステロンを単に H A p に取り込ませるだけではなく、H A p 粒子自体を何らかの形でコーティングする必要性があることが想像された。

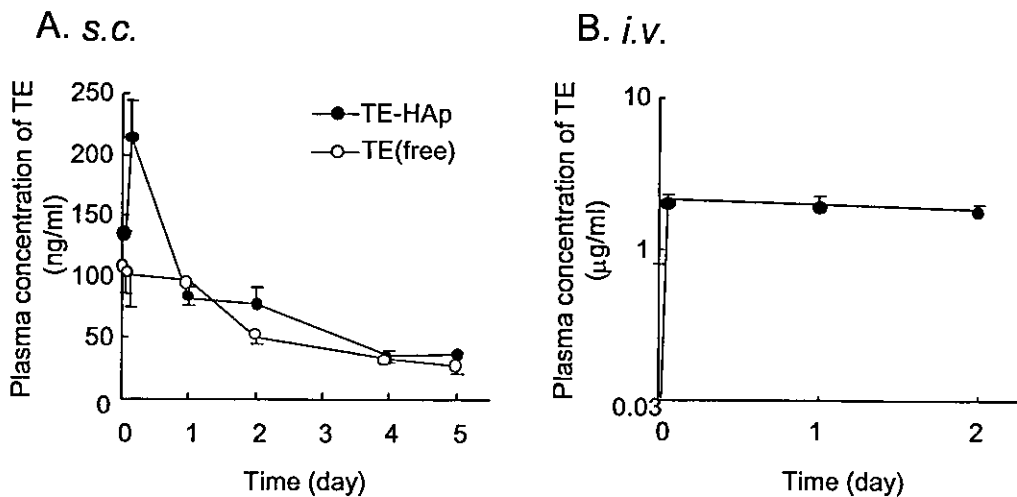


図 エナント酸テストステロンを封入した H A p 粒子投与による血中濃度の推移

A : マウスの皮下投与したときの結果を示す。白丸はコントロールとして用いた徐放化をしていない現行製剤を投与したときの結果を示す。黒丸は、エナント酸テストステロンを封入した H A p 粒子を投与したときの結

果を示す。

B：マウスにエナント酸テストステロンHAp粒子を静脈内投与したときの結果を示す。

⑤ 静脈内投与による血中濃度変化

皮下投与で用いたのと同じHAp粒子をマウスの尾静脈より投与して、血中濃度を測定した。その結果を上記図のBに示した。採血は、無麻酔でマウス眼窩より採血し、遠心分離してその上清を測定した。濃度測定は、業者に依頼した。

図に示したように、静脈内に投与したとき、その血中濃度はほぼ一定に2日間推移した。測定に用いたサンプルは遠心後の上清であるので、HAp粒子そのものが混入している可能性は考えにくい。したがって、HApから徐々に放出されている可能性も考えられる。皮下投与での放出パターンと極めて異なっているため、何がその要因となっているのかを明らかにする必要性はあるであろう。しかしながら、5 μ mの粒子径であるために、このままではヒトへの静脈適用は難しいと考えられる。

⑥ 経口投与による生体内吸収の実験

作製したエナント酸テストステロン封入HAp粒子のCMC懸濁液として10mg/mlの濃度に調整した。これを11週齢雌ddy系マウスへ0.2mlを経口投与した（エナント酸テストステロンとしては2mg/匹となる）。また、対照薬としてエナルモンデポー（帝国臓器製

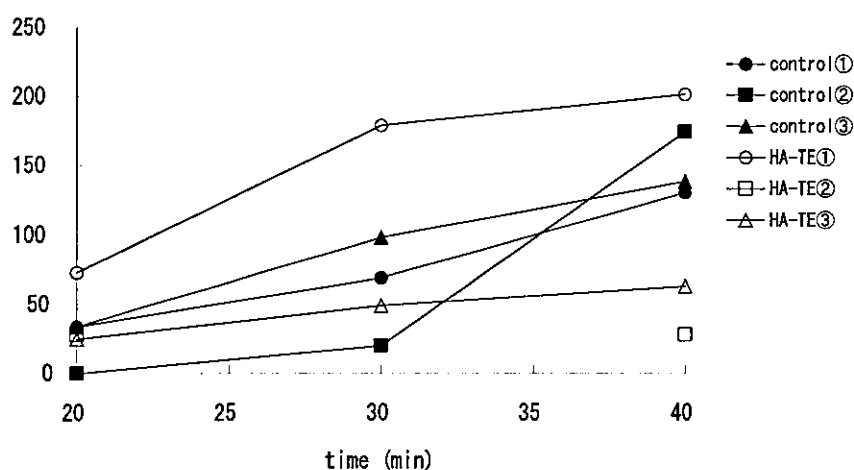


図1. HAp-TE製剤投与後のddy系マウスのTE血中濃度推移

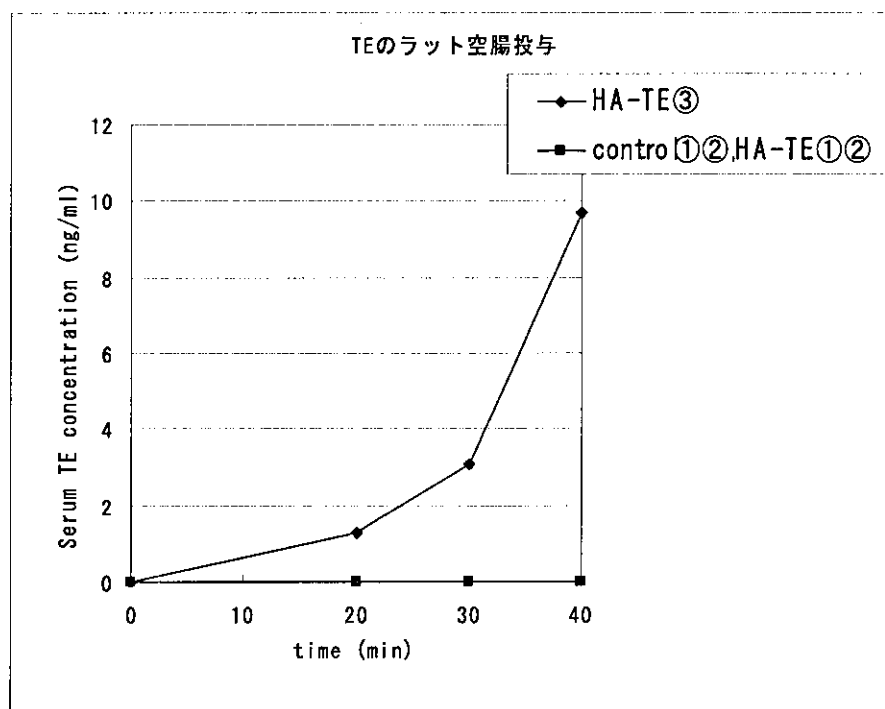
薬)を使用したが、同じ濃度(10mg/ml)に調整し、0.2mlを経口投与した。予備的な実験として、マウス3匹ずつに薬物を経口投与し比較検討を行った投与後20、30、40分後に眼窩から採血を行い、血清中に含まれるテストステロン量をELISAにより定量した。

測定結果より、HAp粒子に封入させた場合ばらつきが生じるにせよ、対象系よりも高い吸収性を示す結果も確認された(下図の図1)。また、40分間経過してもまだ薬物の放出は継続していることも確認され、よって本HAp懸濁液は経口投与が可能であり、かつ徐放性も兼ね揃えていることが確認された。

HAp粒子は酸性下では、溶解してしまうため、この実験での薬物吸収は胃が主なものであろうと推測される。

⑦ ラットの空腸内投与での吸収の実験

HApに薬物を封入した製剤を経口投与用として開発することを目標の一つとしている。しかしながら、HAp粒子は酸性条件下では極めて速く溶解してしまう。したがって、将来的には腸溶剤としての剤形が必要となる。その開発の前に、腸によりHApに封入した薬物が吸収されるのかどうかについて、検討を行ってみた。Wistar系の雌ラットを麻酔し、HAp懸濁の薬液(図にはHA-TEと表示、10.5mg/ml)を空腸内に直接0.5ml注射によって注入した。その20分、30分、40分後に採血を行って、遠心分離(3000rpm、10分)。



後上清を測定用サンプルとした。薬物の対照薬としてエンアルモンデポーを10.5mg/mlに大豆油で希釈したもの(control)を用意して、0.5mlを同様に空腸内に投与した実験結果を前ページの図に示した。controlの2匹については、全く血中濃度の上昇は観察されなかった。また、HAp-TE(エナント酸テストステロン)製剤においては、2匹については全く血中濃度上昇が認められなかった。

(HAp-TE①と②)が、1匹(HAp-TE③)において時間に依存した吸収が認められた。この結果は、予備的な実験結果ではあるが、空腸から吸収される可能性を考えることができよう。実験例数を増して検討する余地が残っている。

しかし、腸溶製剤化が可能になるのであれば、このHAp粒子による製剤が利用可能となる可能性は充分あるように思われる。

(3) シクロスポリンAでの検討

① シクロスポリン封入微粒子の調整

400度で焼成した多孔性ハイドロキシアパタイトの微粒子SP-HAp 80mgに、シクロスポリンのエタノール溶液(シクロスポリン228mgを800μlのエタノールに溶解させた溶液)を加えた。これらをボルクテックスで攪拌後、3500rpm/5分間遠心分離し、上清を除去した。得られた沈殿物を減圧吸引し、アセトン、エタノールを留去することでシクロスポリンを封入したハイドロキシアパタイト微粒子を得た。

② 投与用サンプルの作製とその封入量測定

得られたシクロスポリン封入HAp粒子に、0.3%CMC水溶液800μlを加え懸濁させ、これを投与用サンプルとした。

作製した投与用シクロスポリン封入HAp粒子懸濁液を、エタノール中で室温下にて1時間振とうさせ、溶液中に存在するシクロスポリン量をHPLCにて定量した。その結果、HAp粒子80mgあたり33mgのシクロスポリンが封入されている事を確認した。

③ 皮下投与による血中濃度変化

上記のシクロスポリンを封入した粒子は、注射針ゲージ番号G25の付いた注射器(1ml)を用いて投与が可能であった。ddYマウスの背部皮下に投与し、その後5日後までの血中濃度を測定した。血液の採血は、無麻酔でマウス眼窩よりキャピラリーによって採血をした。採取した血液を充分凝固させてから3000rpm10分間の遠心を行なった後、上清を採取した。シクロスポリンの濃度の測定については、シクロスポリン量をELISAにて定量した。

その結果を次の図のAに示した。皮下投与してから1日後に血中濃度の

ピークを認めた。また、投与1日後から3日後までの測定した結果からは、特に優れた徐放効果は観察されなかった。

④ 静脈内投与による血中濃度変化

皮下投与で用いたのと同じHA p粒子をマウスの尾静脈より投与して、血中濃度を測定した。その結果を上記図のBに示した。採血は、無麻酔でマウス眼窩より採血し、遠心分離してその上清を測定した。濃度測定は、ELISAにて定量した。

投与2日後までの測定結果を図に示した。急激な半減期で消失していくことが明らかとなり、この製剤を静脈投与用シクロスポリン徐放性製剤とするには、かなりの困難があるように思われた。

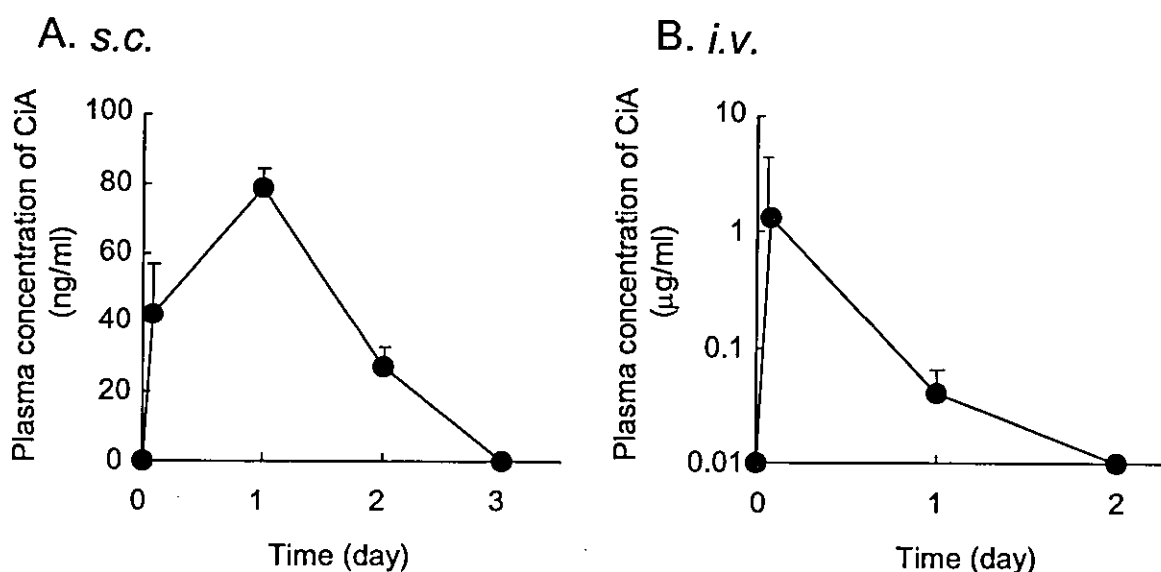


図 シクロスポリンを封入したHA p粒子投与による血中濃度の推移
 A：マウスに皮下投与したときの結果を示す。
 B：マウスに静脈内投与したときの結果を示す。

⑤ 経口投与による生体内吸収性試験

作製したシクロスポリン封入HA p粒子の懸濁液を1.2 mg/mlに濃度調整し、7週齢雄Wistarラットに1 ml 経口投与した（シクロスポリン：1.2 mg/匹（6 µg/ml/g））。また、対照系としてサンディミュン注射液（ノバルティスファーマ株式会社）を同じく濃度調整し、1 ml 経口投与した。それぞれのサンプルについて、ラットを n=3 に設定し実験を行った。

投与後1. 5、3、4、6、24時間後に尻尾から採血を行い、遠心上清中に含まれるシクロスポリン量をELISAにて定量した。

測定結果より、HAp粒子に封入させた場合、対照系よりも血液中のシクロスポリン量は低いものの、24時間後においても1.5時間後とほぼ同等の量が確認されたことより、本HAp懸濁液は経口投与が可能であり、かつ徐放性を兼ね揃えていることが確認された(図2)。

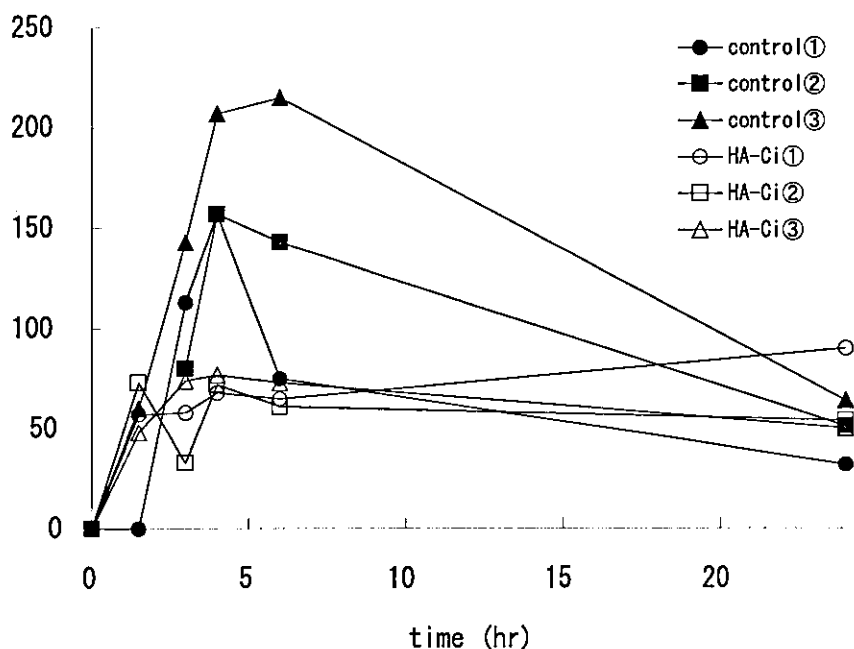


図2. HAp-CiA製剤投与後のwistarラットのCiA血中濃度推移

(4) インターフェロンでの検討

① インターフェロン封入微粒子の調整

400度で焼成したヒドロキシアパタイト微粒子SP-HAp 200mgを0.86mlのインターフェロン含有溶液(93.5 μ g/ml)と0.14mlの蒸留水の混液に入れて、10分間良く混和した。遠心して得られた上清中には、インターフェロンは存在しなかった。つまり、加えたインターフェロンは全てヒドロキシアパタイト粒子内に移行したと考えられた。

製剤からの放出の性質を調べる目的で、HSA(35.73mg/ml)の溶液0.28mlをHAp懸濁液に加えて、コーティングしたものも作成した。HSAコーティングを加えたものおよびコーティングしていないものも、真空凍結乾燥機で乾燥させてから1M酢酸亜鉛溶液0.0

2 ml および蒸留水 0.98 ml を加えてよく混和してから遠心して沈査を得た。これを 1 ml の水溶液として懸濁したものをインターフェロン封入微粒子として用いた。

また、インターフェロンのみで作製した HAp 粒子だけでなく、HSA (ヒト血清アルブミン) と亜鉛 (Zn) を共存させて HAp 粒子を作製して、動物における徐放性の実験に用いた。

② 静脈内投与したときの血中濃度の時間的推移

上記の方法で作製した HAp にインターフェロンのみを封入させた (SP-HAp + IFN α) 多孔性ハイドロキシアパタイト粒子と作製時に HSA (ヒト血清アルブミン) と亜鉛を共存させて作製した (IFN α -HSA-HAp) 多孔性ハイドロキシアパタイト粒子とをマウスの背部に皮下投与 (0.5 ml) した。その血中濃度を投与後 4 時間、1 日、

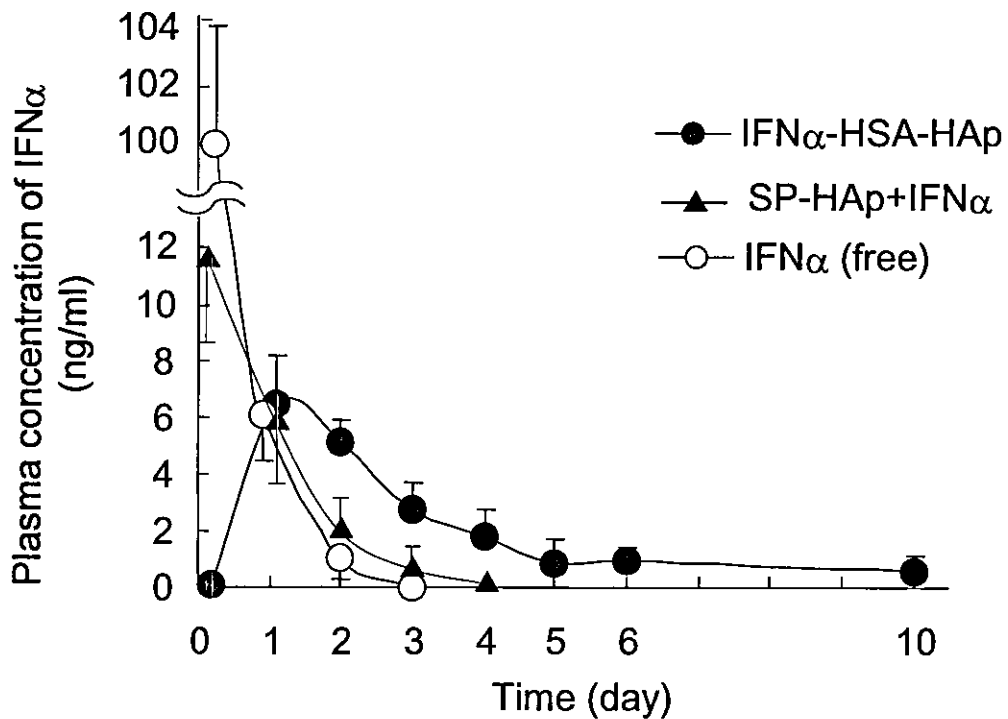


図 インターフェロン α (IFN α) を封入した多孔性ハイドロキシアパタイト粒子 (HAp) の皮下投与後のマウス血中濃度の時間的経過

● は、粒子へのインターフェロン封入操作時に HSA と亜鉛を存在して作製したもの。○ は、粒子への封入にインターフェロンのみで行なったもの。▲ は、現在使用されているインターフェロン製剤。

2日、3日、4日、5日、6日および10日後まで測定した。採血は、無麻酔下でマウス眼窩より微量で行なった。比較のために、現在用いられているIFN α 製剤（IFN α free）を同量を用いてマウス背部の皮下に投与して、同様の実験を行った。

図に白丸で示した現行製剤IFN α freeは、投与後4時間の血中濃度は高く、非常に良い吸収を示した。しかし、その後の血中濃度は急速に減少していき、3日後ではほとんど測定限界以下となった。HA p粒子にインターフェロン α のみを封入させた粒子の場合は、図の中に黒三角で示したように、投与4時間後の血中濃度が高いものであった。その後血中濃度の急速な減少が観察された。その減少については、現行製剤のIFN α freeと似ていたが、少し遅延している結果であり、HA pに取り込まれている効果が観察されたものであると解釈できる。

マウスの背部皮下に0.5 ml投与したときの結果を示す。採血は、投与後4時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日と10日後である。測定限界以下の測定値となったときは、その後の測定を中止した。

HA p粒子にインターフェロンを封入させる際に、HSAとZnを存在させると、徐放的な製剤となり得ることが示された。実験結果から明らかのように、皮下投与4時間後ではほとんど血中濃度の上昇が認められず、ピークとなったのは投与後1日目であった。また、その後の血中濃度の減少についても、それ以外の2つの製剤に比べてゆっくりとした減少の推移となった。この結果から、この作製粒子はHA p粒子からある程度の徐放がなされていると考えることができよう。

C. 考察

今期においては、エナント酸テストステロン、シクロスポリンA、ならびにインターフェロン α を薬物としてHA p粒子に封入してものを作成して、動物における血中濃度推移について検討した。投与方法は、皮下投与、静脈内投与、経口投与、空腸内投与などを検討した。

脂溶性の薬物としてのエナント酸テストステロンおよびシクロスポリンAについては、薬物のみを封入に用いた場合において、すべての投与方法ではないけれども、徐放性の性質を持つ可能性を示す結果が得られた。

特に、シクロスポリンAの粒子においては、経口投与で持続的な一定濃度の血中濃度が得られるものであった。したがって、経口投与用の製剤としての開発も可能性があろうと考えられた。

たんぱく性の薬物としてインターフェロン α を選択して検討を行ったが、HA p粒子に単に封入（取り込み）させても、ほとんど現行の製剤と本質的にはそ

の動態には変化がなかった。しかし、アルブミンならびに亜鉛を存在させることにより、封入されたインターフェロンの溶出が遅くなることを示す結果が得られた。

HA p 粒子に薬物を封入させた製剤を作製して徐放的な性質を持たせる方法については、脂溶性薬物とたんぱく質薬物では恐らくやり方を変えなければならぬことが考えられる。また、投与方法の選択によっても、作製方法をアレンジする必要があるかもしれないことが想像される。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Y. Mizushima, T. Ikoma, A. Obata, H. Futagawa, E. Shimada, T. Ishihara, Y. Ogawa, J. Tanaka, A. Ueno. Injectable porous hydroxyapatite microparticles for the delivery of protein and lipophilic drugs. J. Controlled Release, (in press).

2. 学会発表

なし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 薬物含有徐放性微粒子、その製造法、及びそれを含有する製剤
PCT/JP2004/8188 (出願日 2004年6月11日)
発明者：水島裕、小川泰亮、田中順三、生駒俊之

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Ishihara, N. Izumo, M. Higaki, E. Shimada, T. Hagi, L. Mine, Y. Ogawa, and Y. Mizushima	Role of zinc in formulation of PLGA/PLA nanoparticles encapsulating betamethasone phosphate and its release profile	Journal of Controlled Release			in press
出雲信夫、石原務	新規ステロイドDDS製剤PLGA/PLAナノスフェア	医学の歩み	209(3)	184-185	2004
石原務、出雲夫、水島裕	ナノ微粒子製剤の開発とそのDDSへの応用	Pharm Tech Japan	20(13)	2621-2627	2004
石原務	徐放性ナノ微粒子製剤の開発	Drug Delivery System	19(2)	136-137	2004
石原務、出雲信夫、檜垣恵、水島裕	新しく開発中の薬剤①ーナノステロイドー	炎症と免疫	13(2)	143-147	2005
Kanazawa H, Okada A, Igarashi E, Higaki M, Miyabe T, Sano T, Nishimura R..	Determination of midazolam and its metabolite as a probe for cytochrome P450 3A4 phenotype by liquid chromatography-mass spectrometry.	J Chromatography A.	1031	213-218	2004
Higaki M, Ishihara T, Izumo N, Takatsu M, Mizushima Y.	Treatment of experimental arthritis with PLGA nanoparticles containing	Ann Rheum Dis.	Online First	[Feb 4,	

		betamethasone sodium phosphate		2005]		
檜垣 恵		機能性食品ガイド	キャッツク ロー 講談 社		338-3 45	2004
檜垣 恵		乾癬性関節炎の臨床	リウマチ科	31	94-10 0	2004
Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I		Ear involvement in patients with Rheumatoid Arthritis	Otol Neurotol			in press
Ueno Y. Futagawa H. Takagi Y. Ueno A. Mizushima Y.		Drug-incorporating calcium carbonate nanoparticles for new delivery system	J. Controlled Release			In press
Mizushima Y. Ikoma T. Obata A. Futagawa H. Shimada E. Ishihara T. Ogawa Y. Tanaka J.		Injectable porous hydroxylapatite microparticles for the delivery of protein and lipophilic drugs	J. Controlled Release			In press

IV. 研究成果の刊行物・別冊

9. 医療におけるナノテクノロジー

東京慈恵会医科大学 DDS 研究所客員教授 上野晃憲
同 DDS 研究所所長 水島 裕

key words nanotechnology, drug delivery system (DDS), nano-particles, nano-device, nanomedicine

A. ナノテクノロジーとは

「ナノテク」という言葉を最近新聞や雑誌でよく目にするが、ナノテクノロジーの省略語である。ナノ (nano) とは 10^{-9} (10億分の1) を意味する国際単位の接頭語であり、ナノテクノロジー (ナノテクと略す) とはナノメートル (10^{-9}m , nm) で表される大きさを扱う技術の総称である。その大きさを生物体と比較すると、 μm (10^{-6}m) は細胞を表す大きさであり、nm はほぼ DNA1 分子のサイズである。また、ナノメートルの10分の1はオングストローム (\AA , 10^{-10}m) であり、これは原子や原子間の距離を表す大きさ (たとえば酸素原子と水素原子の結合の距離は 0.96\AA) である。ここで論じるナノテクで扱う大きさは、主に $10\sim$ 数百 nm の範囲であって、人間が操作できる大きさの限界に近い。この先端的技術に各国で巨額投資がなされ、各産業分野で研究が激化しているのが現状である¹⁾。

わが国の第2期科学技術基本計画²⁾において、国家的・社会的課題に対応して重点を置いて優先的に研究資源を配分すべきとされた4分野の1つに「ナノテクノロジー・材料分野」がある。他の重点分野「ライフサイエンス分野」「情報通信分

野」「環境分野」とならび、広範な科学技術の飛躍的な発展の基盤を支える重要分野である。ナノテクは21世紀においてあらゆる科学技術の基幹であると期待され、世界各国で国家の重要科学技術政策として立法化や取り組み強化が図られている。米国では2003年12月に「21世紀ナノテクノロジー研究開発法案」が成立し、「国家ナノテクノロジー研究プログラム」を大統領が中心となって策定している。日本においても、ナノテクに関連した研究が多数の省で推進され、多くの大学や企業においてもそれぞれの分野で産学連携などの形で急速に進行している。特に、IT産業とバイオテクノロジーにおいて、新材料 (ナノ材料) を応用する研究の進捗が著しい。このナノテクを医療分野に融合させたナノテク医療は国家的なプロジェクトである。現状ではナノ材料やナノデバイス (特に情報・通信分野) の技術が先行し、それをバイオテクノロジー・医療分野が応用している場合が多い。

文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクトセンターによってナノテクに関する情報が集積され、公開シンポジウムも開かれている。日経BP社から「ナノテクノロジー」が定期的に出版され、そのホームページにおいても情報が入手可