

Table I. IC₅₀ value (μg/ml) of CPT solution, plain micelles, folate-modified CPT-loaded polymeric micelles for KB cells and HepG2 cells.

Cells	CPT-solution	Polymeric micelles			
		Plain	0.03F	0.1F	0.2F
KB	3.0 ± 0.4	6.7 ± 1.1	2.2 ± 0.5	3.6 ± 0.8	2.1 ± 0.9
HepG2	2.2 ± 0.2	8.7 ± 0.9	8.4 ± 0.4	7.4 ± 1.0	6.5 ± 1.6

Data are shown as the mean ± S.D. (*n* = 3).

The CPT lactone ring opened at about 20 minutes in medium.³ The lactone E-ring in CPT plays an important role in a drug's biological activity but it exists in a pH-dependent equilibrium in an open ring carboxylate form. Incorporation of CPT in micelles could maintain active lactone form even in the presence of serum,¹⁴ indicating that micelle formulations could keep the antitumor effect of CPT. Plain micelles showed lower cytotoxicity than CPT solution, because the PEG shells of polymeric micelles inhibited interaction with cells. However, folate modification of polymeric micelles increased the association with cells via FR, resulting in increase of the cytotoxicity similar to CPT solution. It is one of the reasons that IC₅₀ values of F-micelles were much higher or similar to those for CPT solution. Preferential partitioning of the lactone form into lipid layers has been previously reported to stabilize CPT.^{3,17} *In vivo* situation, micelle formulation enhanced the accumulation in tumor tissue than CPT solution.⁸ Further interaction of folate may increase the antitumor effect of CPT micelles. These results indicate that 0.2F-micelle is suitable drug carrier for selective drug delivery and is more adapted than 0.03F-micelle.

4. CONCLUSION

Uptake and cytotoxicity study showed that F-micelles could be selectively taken into cancer cells by folate-receptor mediated endocytosis. The novel lipid-based modification method to polymeric micelles is applicable to antibody, peptides, or other ligands. Furthermore, this allows double targeting using folate-lipid and another

ligand-conjugated polymeric micelles or folate-targeted therapeutics to be tailored to the needs of individual patients.

Acknowledgments: This work was supported by Grants-in-Aids from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. We are grateful to Mr. Atsushi Yamada and Mr. Takashi Yoshizawa for providing folate-PEG₅₀₀₀-DSPE.

References and Notes

- B. C. Giovanella, H. R. Hinz, A. J. Kozielski, J. S. Stehlin, Jr., R. Silber, and M. Potmesil, *Cancer Res.* 51, 3052 (1991).
- B. C. Giovanella, J. S. Stehlin, M. E. Wall, M. C. Wani, A. W. Nicholas, L. F. Liu, R. Silber, and M. Potmesil, *Science* 246, 1046 (1989).
- T. G. Burke, A. E. Staibus, and A. K. Mishra, *J. Am. Chem. Soc.* 114, 8318 (1992).
- J. Fassberg and V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.* 81, 676 (1992).
- K. Kataoka, A. Harada, and Y. Nagasaki, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 47, 113 (2001).
- V. P. Torchilin, *Mol. Life Sci.* 61, 2549 (2004).
- M. Watanabe, K. Kawano, M. Yokoyama, P. Opanasopit, T. Okano, and Y. Maitani, *Int. J. Pharm.* 308, 183 (2006).
- K. Kawano, M. Watanabe, T. Yamamoto, M. Yokoyama, P. Opanasopit, T. Okano, and Y. Maitani, *J. Control. Release* 112, 329 (2006).
- M. Wu, M. Gunning, and M. Rainam, *Biomarkers Prev.* 8, 775 (1999).
- P. V. Paranjpe, Y. Chen, V. Kholodovych, W. Welsh, S. Stein, and P. J. Sinko, *J. Control. Release* 100, 275 (2004).
- H. S. Yoo and T. G. Park, *J. Control. Release* 96, 273 (2004).
- A. Gabizon, A. T. Horowitz, D. Goren, D. Tzemach, F. Mandelbaum-Shavit, M. M. Qazen, and S. Zalipsky, *Bioconj. Chem.* 10, 289 (1999).
- T. Shiokawa, Y. Hattori, K. Kawano, Y. Ohguchi, H. Kawakami, K. Toma, and Y. Maitani, *Clin. Cancer Res.* 11, 2018 (2005).
- P. Opanasopit, M. Yokoyama, M. Watanabe, K. Kawano, Y. Maitani, and T. Okano, *Pharm. Res.* 21, 2001 (2004).
- M. Yokoyama, P. Opanasopit, T. Okano, K. Kawano, and Y. Maitani, *J. Drug Target.* 12, 373 (2004).
- Y. Gupta, A. Jain, P. Jain, and S. Jain, *J. Drug Target.* 15, 231 (2007).
- Y. Sadzuka, S. Hirotsu, and S. Hirota, *Jpn. J. Cancer Res.* 90, 226 (1999).

Received: 20 June 2007. Accepted: 8 August 2007.

薬物ターゲティングとMRI造影剤

神奈川科学技術アカデミー
横山「高分子ナノメディカル」プロジェクト

横山昌幸

はじめに

筆者は、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の中で、特に薬物ターゲティングの研究を行ってきた。最近3年程、合成高分子を用いたMRI造影剤の研究を通して、医用画像の領域に少しだけ踏み込んだ。近年、大きなトピックとなっている「分子イメージング」の高いレベルでの実現にはDDS技術の有効な利用が求められると、筆者は考えている。

本稿では、薬物ターゲティングを概観するとともに、どのように薬物ターゲティングの考え方や技術がMRI造影剤に応用できるかについてまとめる。

薬物ターゲティングとMRI造影剤との関連

造影剤とは、観察したい対象の画像コントラストを高めてより見やすく、診断しやすい画像を得るために使われる。最もシンプルな造影剤の使われ方は、X線の血管造影剤が代表例である。カテーテルによって導かれた部位に造影剤を注入し、その部位の血流を可視化する。この場合、造影剤が生体内でどのように送達されるかというターゲティング的な要素は全く問題にならず、投与部位からスムーズに近傍に拡散して行きさえすればよいのである。一方、造影剤が投与された後に特定の所に集積する、あるいは集積しないことを通し

て、特定の部位のみを選択的に可視化する場合がある。脳腫瘍診断でのMRI造影剤がこの例である(正常な脳組織の血管は、低分子のMRI造影剤も透過させない構造であるのに対し、脳腫瘍組織の血管はこの造影剤を透過させるので、選択的造影が可能となる)。この場合を本稿では、ターゲティングを応用した造影剤と分類しておく。

前者のように、投与部位の血液あるいは全身の血液を造影剤によって、コントラストを高く画像化する方式がMRIのみならず、X線と超音波の他のモダリティで一般的である。後者のターゲティングを利用した造影剤の使用は、現在では極めて限られている。MRI造影剤では前述の脳腫瘍に対するものと、正常の肝臓組織に送達することで、送達しない肝臓がんを浮き出させるものがあるのみである。現状では少ないターゲティングを利用したMRI造影剤であるが、疾患部位に選択的であることは、造影剤の1つの理想的性質とも考えられるので、今後の進歩の余地は大きいと考えられる。

薬物ターゲティングとは

薬物のターゲティング¹⁾の概念は、一般にほぼ正しく理解・認識されている。薬物ターゲティングとは「薬物治療が必要な部位に選択的に薬物を送りこみ動かせること」と定義され、薬物治療が必要な部位での薬物濃度が上げられるために、目的とする薬理作用が増強される一方、他の部位へ

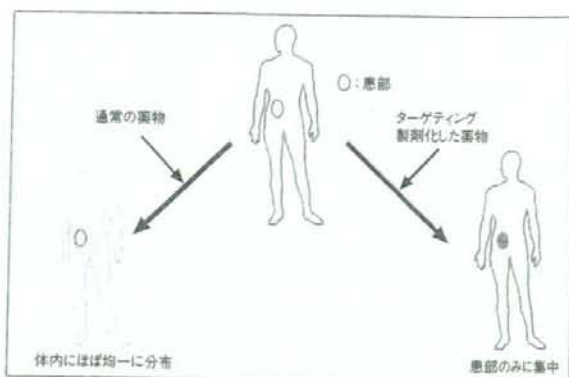


図1 薬物ターゲットングの概念

表1 ターゲットング方法論の分類

方法論	利用する性質	制御する対象	キャリアーの例
アクティブ ターゲットング	・生体の特異的な相互作用 ・外部からの物理的信号	・標的部位での相互作用	抗体 磁気含有微粒子
パッシブ ターゲットング	・キャリアーの物理的、化学的性質	・主に非標的部位(特に細網内皮系)での相互作用	合成高分子 リポソーム 微粒子

の送達量を少なくすることで副作用を軽減することが可能となる。図1は理想的に患部のみ運ばれた場合であるが、このように完璧である必要はなく、治療部位に何らかの選択性をもって薬物が運搬され、目的とする治療効果を上げればよいのである。このターゲットングを行うには、薬物キャリアーを利用することになる。高分子あるいは脂質の集合体からなるキャリアーに、薬物を結合あるいは封入することで、標的とする治療部位に選択的に運搬するのである。

以上に述べたようなターゲットングの概念は、誤りなく理解されているのに対し、それを実現する方法論に関しての理解は、一般に低いのが現状である。キャリアーが誘導ミサイルのように生体内で自発的に標的を探して動くSFが、現実のものとして誤って認識されたりすることが多かった。また、高い結合定数を持つ抗体さえあれば、生体内でのターゲットングは容易に得られると信

じられることもしばしばあった。ここでは、少し基本的なところからターゲットングの説明を開始したい。

ターゲットングは標的選択性を得る方式により、アクティブターゲットングとパッシブターゲットングの2つの方法論に分類される³⁾。表1に、その2つの方法論を比較した。

第1の方法論のアクティブターゲットング(active targeting)は、標的との明確な特異的相互作用を利用してターゲットングを行うものである。具体的には、生物学的に特異な相互作用や、標的に外部から与えられた物理信号(熱、磁気など)を利用して選択的な薬物移行を達成する方法で、抗体や磁性微粒子などを利用するアプローチがこの分類に入る。

一方、パッシブターゲットング(passive targeting)は、物理的、化学的性質と生体側の解剖学的、生理学的特性とのバランスで受動的に規定される

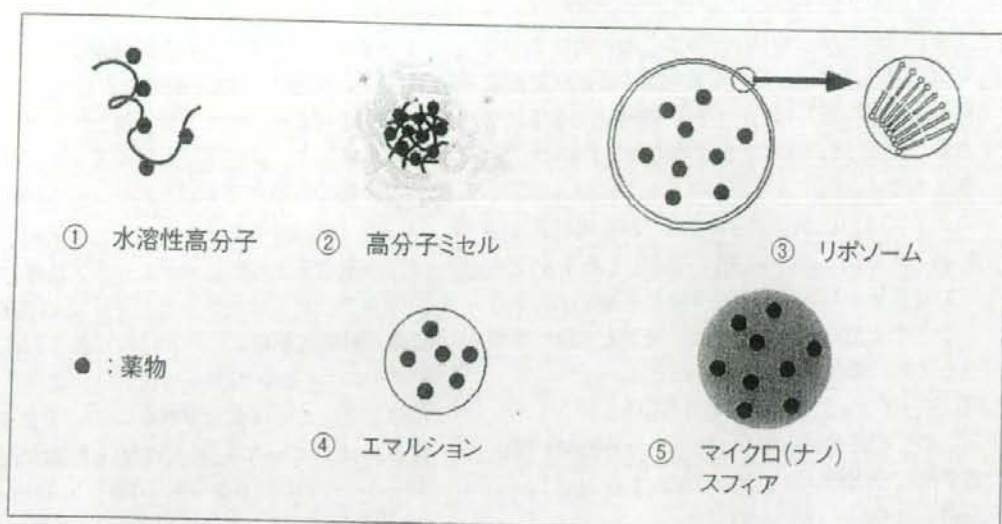


図2 ターゲティングのために用いられるキャリアーのタイプ

現象をうまく利用してデリバリーを行うもので、標的との特異的な相互作用は利用しない。例えば、合成高分子をキャリアーとしてターゲティングを行う場合、合成高分子の分子量、親水性/疎水性、荷電状態といった物理的、化学的要素によって、このキャリアーシステムの体内での動き（動態という）と分布を制御するのである。

以上の分類は、別の見方をすると、標的部位での相互作用を考慮して設計するものがアクティブターゲティングであり、主に非標的部位（特に細網内皮系）での相互作用を考慮して設計するものがパッシブターゲティングと言える。

ドラッグターゲティングシステムの研究・開発では、歴史的にはアクティブターゲティングの方が数多くなされてきた。特に、モノクローナル抗体の作成技術が普及した1980年以降では、モノクローナル抗体をキャリアーとするアクティブターゲティングが圧倒的に多く研究されてきた。標的との特異的な相互作用を利用するアクティブターゲティングの方が、パッシブターゲティングよりもターゲティング効率が高いものと暗黙のうちに信じられていたように思える。しかしながら、1980年代後半頃から、むしろパッシブターゲ

ティングの重要性が認識され始め、認可を得たターゲティングシステムでは、パッシブなキャリアーシステムの方が多い。

次に、ターゲティングのキャリアーのタイプを図2に示す。まず、①天然あるいは合成の水溶性高分子に薬物を化学結合させたもの。②高分子ミセルは、複数の高分子鎖が会合して形成するミセル構造である。③リポソームは、人工の細胞膜モデルとも言えるもので、リン脂質の二重膜から成る閉じた小胞である。④エマルジョンと⑤マイクロスフィアはいわゆる微粒子で、内部が液体であるものをエマルジョン、固体であるものをマイクロスフィアと言う。粒径が1 μm 未満の場合には、ナノスフィアと呼ばれることが多い。この5つのタイプのうち、MRI造影剤のキャリアーとして研究されてきたのは、①水溶性高分子、②高分子ミセル、③リポソームである。

MRI造影剤の分類

MRI造影剤をいくつかの観点で分類する。

1) T1短縮型、T2短縮型

MRI造影剤は、周囲に存在する水分子の水素原

子の磁気的性質を変化させることで、画像上のコントラストを得る。その際に利用する磁気的性質は T_1 (縦緩和時間)と T_2 (横緩和時間)の2種類がある。 T_1 変化を利用する代表的な造影剤は、ガドリニウム (Gd) イオンのキレート体である。このタイプは、画像上で白く表現されるので陽性造影剤とも呼ばれる。一方、 T_2 変化を利用する代表的な造影剤は、フェライト微粒子をデキストランなどで安定化させたもので、画像上で黒く表現されるので陰性造影剤とも呼ばれる。

2) ターゲティング能があるかないか

前項で記述したとおり、投与した造影剤が部位選択的に分布 (ターゲティング) するかどうかで分類される。

まず、分布にターゲティング能のないもので代表的なのは、現在最も広く使われているGd-DTPAである。商品名マグネピストは、Gdイオンを低分子のキレート剤DTPAが結合しているものである。Gd-DTPAは、親水性の低分子としての典型的な体内での動きを示し、短時間では血液全体、次いで組織に入り込んで細胞外液に分布してコントラストを高める。このように特定の臓器や組織への選択性のない低分子キレートではあるが、脳腫瘍を対象とした場合は選択性が得られる。それは、正常な脳組織では血管を構成する内皮細胞は厳密に組み合わせられていて、細胞間ジャンクションで低分子キレートといえども透過させることはない。これに対し、脳腫瘍組織では血管構築が乱れていて、低分子キレートを透過させてしまう。この現象によって、がん組織を選択性を持って造影することが可能となる (ただし、他の部位のがん組織ではこの現象は起こらない)。抗体のような特異的な結合能がなくとも、物質の拡散や透過挙動の違いによって選択性を得ることは、上記で述べたパッシブターゲティングの本質である。

Gdキレート化合物の分子量を大きくし、血液内に長時間とどまるようにしたものが、blood pool agentと呼ばれている。デンドリマーと呼ばれる高分子でGdをキレートしたものが、その比較的大きな分子量 (約17,000) によって血液、すなわち血管を造影する目的で用いられる。また、

低分子キレート体であるが、血清タンパクのアルブミンに結合する疎水性部を有した、MS-325というものがある。非共有結合的にアルブミンに結合することで、高分子タンパク質アルブミンと体内での動きを同じくすることで、血液を造影する。

一方、選択性を有する代表的な造影剤は、フェライト微粒子の外側をデキストラン誘導体でコーティングしたリゾピストである。この造影剤は、正常な肝臓組織のクッパー細胞に積極的に貪食されるのに対し、肝臓がん組織では、このクッパー細胞がないために貪食されない。この貪食/非貪食の対比によって、選択的な造影効果を得る。Gdキレート体の同様なものに、Gd-EOB-DTPA (商品名Eovist) がある。疎水性EOB部分がクッパー細胞に貪食されることで、同様な選択性を得る。薬物のターゲティングで頻繁に用いられる抗体は、研究例³⁾はあるものの、その数は多くなく、また臨床試験までの開発に進んでいるものはない。

キャリアーを用いたMRI造影剤の例

最も研究例が多い、Gdキレートをキャリアーに結合した造影剤について、3つの例を挙げて説明する。

Gdイオン (Gd^{3+}) は、その電子軌道が水分子の水素原子に働きかけることで、 T_1 短縮型の造影効果が得られるのであるが、Gdイオンそのものを投与することは、その毒性のためにできない。そこでキレート化合物というGdイオンを強く結合する化合物によって、裸のGdイオンを血液中に生じさせないようにする。このGdを結合した低分子キレート体を、ターゲティングのためのキャリアーに結合・封入する。図3にまとめるように、その第1のタイプは、キレート体をリン脂質などのような両親媒性脂質分子に結合し、その結合体が多数会合してミセル構造⁴⁾や、2分子膜構造のリボソーム構造⁵⁾を形成するものである。もう1つのタイプは、Gd結合キレート体を高分子に化学結合するものである。結合する高分子としては、デキストラン、アルブミン、ポリ (L-リシン) などが用いられてきた。

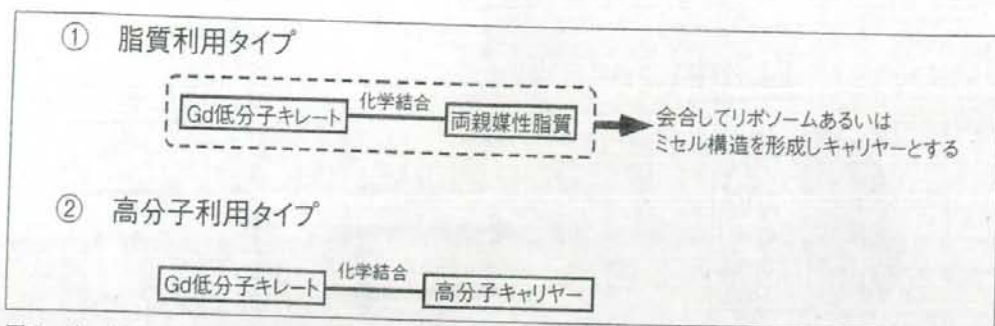


図3 キャリヤーへのGdイオンの結合・封入法

以下に3つ例を紹介し、その中でキャリアーを用いる意義・方法論について述べる。

第1の例は、デキストランをキャリアーとして用いたものである⁶⁷⁾。血液中に投与した場合に、肝臓で急速に取り込まれることなく、比較的の不活性と考えられるデキストランに結合させる意義は2つある。第1は、結合によってGdイオン1つ当たりの T_1 緩和時間短縮能(つまりは画像上でのコントラストを生み出す能力)を上げるものである。低分子に比べて、水溶液(血液)中での分子の動きが規制されている高分子と動きをともにすること(Rotational correlation timeが延長すること)で、より緩和効率が上がるとされている。Rabizakらの例では、低分子のGd-DTPAの2.5倍の T_1 緩和能が得られたことを報告している。しかしながら、この T_1 緩和能の上昇は、Rotational correlation timeが延長のみによるかは明確ではない。なぜなら、高分子の結合のためにキレート基DTPAの1つのカルボン酸が高分子結合に使われるため、Gdイオンに水が配位できる位置が1つ増えるからである。

高分子に結合させる第2の意義は、分子量が大きくなり血液中循環性が上昇することで、blood pool agentとして働き、血管を描出する。また、固形がんの血管は正常組織のものに比して高分子物質を透過させやすい性質があり、投与された高分子は固形がん組織にターゲティングされ得る(これをEPR効果(Enhanced Permeability and

Retention effect) と言い、抗がん剤のパッシブターゲティングに応用されている)。高分子化Gdキレートは、現状ではがん選択的な造影剤の方向では、あまり数多く研究されていない。この方向の研究を発展させるには、高分子の分子量のみではなく、どのような結合様式か、どんな密度でGdキレートを結合するかについての検討が必要と考えられる。なぜなら、キャリアーの高分子単独では好適なターゲティング能を有していても、Gdキレートの結合によって高分子の物理化学的性質が変わり、肝臓等の取り込みや排出作用が大きく影響された結果、ターゲティング能が失われることも懸念される。抗がん剤のターゲティングでは、薬物分子の疎水性と正荷電がキャリアーのターゲティング能を失わせる例が数多くあった。

第2の例として挙げるのは、Weisslederのグループが固形がんへのターゲティングを明確な目標として行った研究⁶⁸⁾で、キャリアーとしてはポリ(L-リシン)と、ポリエチレングリコールのグラフトコポリマーを用いている。Gd-DTPAをポリ(L-リシン)に結合させたのであるが、ポリ(L-リシン)は塩基性高分子であるので、血中循環性が乏しく、EPR効果を示すことができない。この塩基性をポリエチレングリコールを結合することでシールドし、長い血中半減期(36時間)を達成することができた。これに伴って、相当に高い効率でラットの固形がんに運搬された。抗がん剤の場合ならば、高い抗がん活性が得られるはずの成

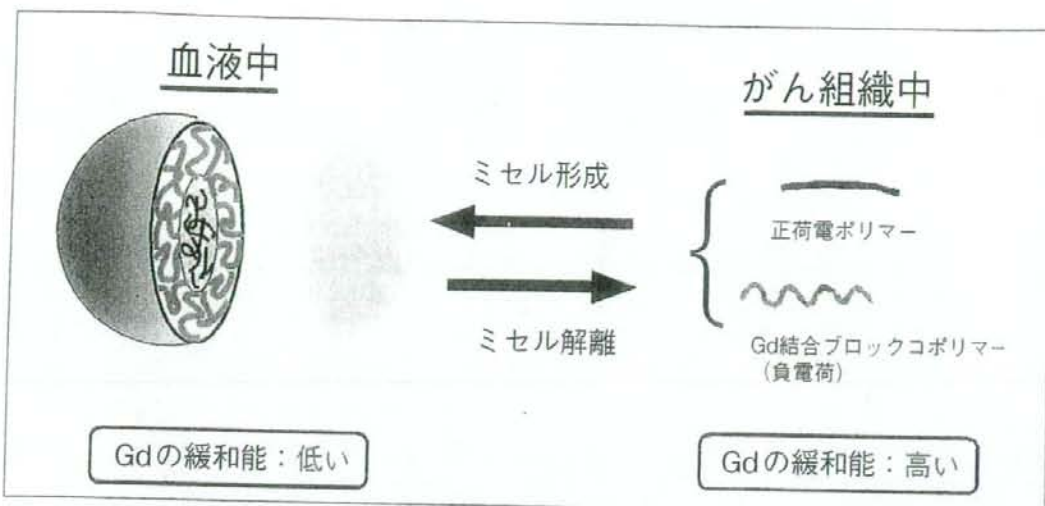


図4 ミセル構造形成・解離による緩和能の抑制

巻頭カラー参照

功したターゲティングと言える。しかし、この研究においても、がん選択的なMRI画像は報告されていない。造影剤の場合には、血液中にある造影剤が不要なバックグラウンドとして、がん選択的画像の障害となり得ることが、薬物ターゲティングと異なる事柄である。がん組織での高分子物質の血管透過は、低分子薬物の透過に比べると圧倒的に遅い現象なので、EPR効果によって有効な量の高分子化抗がん剤の集積を得るためには、高い血中濃度が長く保たれる必要がある。この必要とされる高い血中濃度が、MRI造影剤の場合には好ましくない画像バックグラウンドとなり得る。血管はがん組織のみではなく、正常組織も通っているからである。よって、がん選択的MRI造影剤を成功させるには、ターゲティングに加えて、血液の画像バックグラウンドを下げるための工夫が必要となると考えられる。

筆者らは、上述した課題解決のために、高分子ミセルをキャリアーとしたMRI造影剤を設計した。高分子ミセルは、ブロックコポリマー分子が多数会合してできる構造で、抗がん剤の場合はミセルの疎水性内核に抗がん剤を内封してターゲティングするとともに、疎水性場に薬物を保持するこ

とで薬物分子の体内での不活性化を抑制する効果もある^{9,10}。MRI造影剤においては、図4に示すように、ミセル構造形成によってミセル内に位置するGdキレートが周囲の水分子から隔離されることで、 T_1 緩和時間短縮能(緩和能)が抑制されることを意図する。すなわち、ミセル形態で血液を循環している間は、血液の画像コントラストは抑制される一方、がん組織内でミセル構造からブロックコポリマーに解離すると、Gdキレートは周囲の水に自由に接触することができ、 T_1 緩和能を発揮してがん組織をコントラスト高く映し出す。がん組織内では、分子量1万程度のブロックコポリマーでも、EPR効果によって長時間組織内にとどまるのであるが、血液内でミセル構造が解離して生じたブロックコポリマーは、その分子量が腎臓の分画分子量より小さいので、速やかに排出されて血液の画像バックグラウンドは低く保たれる。この高分子ミセルシステムは、*in vitro*でミセル構造の形成・解離によって、約4倍の T_1 緩和能の変化を得ることに成功した¹¹。今後は、*in vivo*でのターゲティングと、がん選択画像取得の最適化を推進する。

おわりに

現状では、DDSと画像診断は近いようで遠い領域であると筆者は感じている。DDSの薬物ターゲティングでは、画像診断装置や局所照射装置(マイクロ波や超音波等)と組み合わせることで、従来のターゲティングでは不可能であった事柄の達成が期待されるが、現状では診断・治療機器とリンクした研究・開発はあまり盛んではない。一方、画像診断に用いられる造影剤は、通常の薬物

とは異なった企業で作成され(造影剤は専業のメーカーによって作成されている)、放射線医や造影剤の作成に関わる科学者がDDSの領域に興味を抱く例は希であると思う。分子イメージングは、これまでは大きな隔たりがあった2つの領域を接近させる格好なキーワードであると筆者は感じるとともに、分子イメージングの研究開発が大きな注目を集めている現在が、これら2つの領域の接近と情報交換を進める絶好の時期であると確信している。

参考文献

- 1) Yokoyama M et al: Targetable drug carriers: present status and a future perspective. *Adv Drug Deliv Rev* 21(2): 77-80, 1996
- 2) 高倉喜信ほか: パッシブターゲティングの意義. *Drug Delivery System* 14(6): 425-426, 1999
- 3) Kobayashi H et al: Monoclonal antibody-dendrimer conjugates enable radiolabeling of antibody with markedly high specific activity with minimal loss of immunoreactivity. *Eur J Nucl Med* 27(9): 1334-1339, 2000
- 4) Accardo A et al: Physicochemical properties of mixed micellar aggregates containing CCK peptides and Gd complexes designed as tumor specific contrast agents in MRI. *J Am Chem Soc* 126(10): 3097-3107, 2004
- 5) Glogard C et al: Novel radical-responsive MRI contrast agent based on paramagnetic liposomes. *Magn Reson Chem* 41: 585-588, 2003
- 6) Rabizak R et al: Polymeric conjugates of Gd (3+)-diethylenetriaminepentaacetic acid and dextran. 1. Synthesis, characterization, and paramagnetic properties. *Bioconjug Chem* 8(4): 605-610, 1997
- 7) Wang SC et al: Evaluation of Gd-DTPA-labelled dextran as an intravascular MR contrast agent: Imaging characteristics in normal rat tissues. *Radiology* 175(2): 483-488, 1990
- 8) Bogdanov A Jr et al: A long-circulating co-polymer in "passive targeting" to solid tumors. *J Drug Target* 4(5): 321-330, 1997
- 9) Yokoyama M et al: Characterization and anticancer activity of micelle-forming polymeric anticancer drug adriamycin-conjugated poly (ethylene glycol) -poly (aspartic acid) block copolymer. *Cancer Res* 50(6): 1693-1700, 1990
- 10) Opanasopit P et al: Influence of serum and albumins from different species on stability of camptothecin-loaded micelles. *J Control Release* 104(2): 313-321, 2005
- 11) Nakamura E et al: A polymeric micelle MRI contrast agent with changeable relaxivity. *J Control Release* 114(3): 325-333, 2006

DDS (ドラッグデリバリーシステム)

Drug Delivery System

横山 昌幸*

Masayuki YOKOYAMA

神奈川県科学技術アカデミー 横山「高分子ナノメディカル」プロジェクト

Abstract

ドラッグデリバリーシステム (DDS) の概要と、高分子材料とが使われている現状を説明する。DDS は吸収改善、コントロールドリリース、ターゲティングの3つの方法論に分類される。また、DDS はどこに部位に使われるかで、用いられる材料に要求される性質が大きく異なる。経皮吸収や経肺吸収の DDS の例を示しながら、DDS に応用するための高分子材料設計法をいくつかの例で説明する。

キーワード: DDS, 吸収改善, コントロールドリリース, ターゲティング, 経皮吸収, 経肺吸収, 生分解性

1 はじめに

DDS (ドラッグデリバリーシステム) は学術界に限らず、広く一般にも知られるようになった用語である。しかし、この読者の中で DDS の正確な定義が言えたり、DDS が関連する材料領域全体を思い浮かべ得る方はごく少数であると思う。DDS に対する認識は「イメージ先行」であることが否めない。よって、本総説では DDS の定義・分類から始めて、最近の話題となる DDS について材料的な説明を加えることとする。また、ここで扱う材料は高分子材料に限るものとする。無機材料、セラミック材料も DDS 用の材料として研究・開発されている場合があるが、ここでは省略させていただく。

2 DDS とは (1,2)

DDS とは「薬物をより有効に、より安全に、より容易な投与形態で用いるためのシステム」と定義される。この定義が「意外に単純」や「つかみ所がない」と感じる方のために、DDS という概念がどのように形成されたかの歴史的側面にあふれる。DDS は薬学の一つの領域である薬理学をベースとして 1970

年代に形成された学問領域である。薬理学は、薬理活性のある化合物をどのように投与に適した形状に加工し (経口投与用に顆粒状にしたり、錠剤にしたり)、投与後の体内での薬物の動きや分布 (体内動態・体内分布という) を測定し、薬効との対応をとる (薬物動力学) ことと概括される。この薬理学をベースに、材料科学を取り入れて 1970 年代に薬物の徐放を主な目的に発展したのが DDS である。薬物の徐放とは、後の項で詳説するが、一度投与すると長い期間にわたって薬効が続くようにデバイスからの薬物放出速度を制御する技術である。この薬物を保持するデバイスとして、それまでの薬理学では用いていない材料を使うようになったのが、DDS が薬理学から独立した領域として認知される一つの契機となったと著者は考えている。また、この契機は材料科学が DDS に関係するようになったことと重なっている。DDS を薬理学の視点から定義すると、薬物が生体内で受ける吸収、代謝、分布、排泄作用を薬物治療により望ましい (より有効により安全に、より容易な投与形態で) ものに制御することである。

以上で、DDS の定義とその歴史的背景を少し述べたが、次項での DDS の分類とその事例を見ていただくと、DDS の領域がより具体的に把握できると思う。

*〒 213-0012 神奈川県川崎市高津区坂戸 3-2-1 KSP 東棟 404
tel 044-819-2093 fax 044-819-2095
E-mail/yokoyama2093ryo@ksp.or.jp

3 DDS の分類

本総説では、DDS の分類を二つの方式で試みる。第一の方法は一般的に行われる方法論による分類である。その第二は、投与経路から用いられる材料に要求される生体適合性の観点から分類したものである。次の項目で、DDS の具体例とその材料について解説する時にはこの第二の分類が有用であろう。

DDS の方法論に基づく第一の分類を、表 1 にまとめた。

DDS は 3 つの方法論に大別される。すなわち、吸収改善、コントロールリリース、ターゲティングである。吸収改善とは、従来は用いられなかった投与部位から吸収させたり、従来は血中投与しかできなかった薬物を小腸、皮膚などの他の経路で投与することである。また、従来の吸収率を上昇させることを含む。

第 2 の方法論のコントロールリリースは、一度投与すると長期間にわたって薬物治療が可能となるようにデバイスからの薬物放出を制御する技術のことである。ターゲティングとは、薬物治療が必要な部位に選択的に薬物を送りこみ動かせることである。注意したいのは、これら 3 つの方法論は分離されるものではなく、1 つの DDS 製品に複数の方法論が含まれることが多いである。(例えば狭心症薬ニトログリセリンを皮膚から吸収させる DDS システムは、皮膚からの吸収という吸収改善と長期間にわたって薬効が持続するコントロールリリースの側面を有する) 方法論の第 3 のターゲティングは、4.3 で詳しく説明する。

次に、分類方法の第二の方法である、投与部位に基づく分類について、図 1 に DDS システムの様々な投与経路を示した。経口と静脈内注射が従来から用いられてきた投与方法である。もちろんこれら従来から用いられてきた投与方法においても、DDS 技術が用いられる。経口投与ではプロドラッグが代表例である。プロドラッグとは、薬理効果を示す化合物(ドラッグ)を化学修飾したもので、吸収や分布の効率を上げることが化学修飾の目的である。このプロドラッグは生体内で薬理効果を示す化合物(ドラッグ)に変換される。静脈内投与は後述するターゲティングが代表例となる。一方、DDS 技術によって新たに可能になった投与経路は口腔、鼻、陰、直

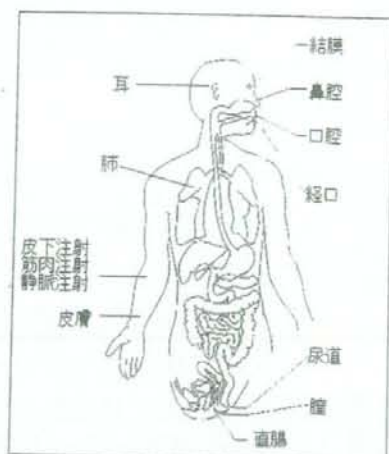


図 1 投与経路

腸、肺などの各種粘膜、皮膚がある。これらの投与経路によって必要とされる材料の性質は大きく異なる。最も大きな違いは、体外使用か体内使用かという点である。この観点から、必要とされる材料の生体適合性から投与部位毎に分類したものが表 2 である。

この表での並べ方は、おおまかな目安として必要とされる生体適合性の低いものから並べてある。(用途や使用形態によってこの順番は変わる可能性のあるものであることをご承知いただきたい)

皮膚からの吸収とは、テープやパッチ状の DDS システムであり、この場合には薬剤以外の材料は体内に入ることがないので、皮膚のかぶれ以外は生体適合性を考慮する必要がない。これと対極なのは、静脈内投与するシステムであり、これについては免疫原性、急性および慢性毒性等多様な生体適合性、多くの細胞・組織との相互作用を材料設計に考慮する必要がある。経口投与が、表 2 のかなり上の方にリストアップされていることを意外に思われる方がいるかもしれない。口から薬を飲むときには、「体内に取り入れた」感覚であるが、解剖学的に言えば消化管内部は体外なのである。よって、材料としては生体内分解性である必要もない。現実には、ビニル系の合成高分子(ポリエチレンと同じ高分子主鎖構造のこと、生体内非分解性である)を含むものが経口剤として使われている。

表1 方法論に基づいた DDS の分類

方法論	目的
吸収改善	吸収の効率を上げる, 新規な部位からの吸収を可能にすること
コントロールドリリース	薬物をデバイスに封入し, そこからの薬物の放出速度を制御して, 有効で安全な薬物濃度を長時間持続させること
ターゲティング	薬物をその薬効を発現させたい部位にのみ運び, 効かせること

表2 DDS で用いられる投与経路と必要とされる性質

投与経路	必要とされる性質 ¹⁾
皮膚	皮膚, 刺激性がないこと ²⁾
経口	(食物と同様に) 細かく砕けること, 低 pH (胃の) で不都合がないこと, 消化管への毒性, 刺激性がないこと
各種粘膜 (口腔, 鼻, 膈, 大腸等)	粘膜性・刺激性がないこと, (できれば) 粘膜附着性が高いこと
肺	肺上皮組織への毒性・刺激性がないこと, 生分解性, 吸収性があること
皮下, 筋肉内	毒性・炎症性・抗原性, 発がん性がないこと, 生分解性, 吸収性があること
静脈内, 動脈内	毒性・抗原性がないこと, 体外排出が可能なこと

¹⁾ ここにまとめた性質は概略であり, その他の要件が必要な場合, 用途によっては不要場合がある

²⁾ この表での「ないこと」とは正確には「ない, あるいは使用上問題ならないほど低い」である

4 DDS 各領域の最近の話題

各方法論の代表例とその材料について述べる。

4.1 吸収改善

この代表例は, 皮膚から吸収させる TTS (Transdermal Therapeutic System) である。狭心症に対するニトログリセリン, テストステロンなどの性ホルモン等を皮膚から吸収させて循環血液に送り込む。この目的のために, 薬物を含有したポリマーマトリクス (ある場合には薬物放出速度を制御する役割の膜層を通して) を皮膚に付着させる。薬物治療が終了した後ははがせばよいので, 膜素材の毒性等は問題にならないため, 各種の高分子材料が使用できる。唯一注意すべきは主に接着剤による皮膚のかぶれである。

これに対し, 最近の大きな話題の一つである, インスリンの肺吸収の例では (Exubera), 用いる材料にかなりの規制が加わってくる。インスリンは I 型糖尿病患者の血糖値が上昇したときに投与するペプチ

ドホルモンである。一般的な投与法は細い針を装着した注射器で患者自身が腹部に注射するものである。当然, 投与の際の痛みが伴うため, 痛みのない投与法が切望されてきた。これに答えたのが Exubera で, 専用の吸入器で口から細かいインスリンの粉体を吸い込む。この投与の場合, TTS とは異なり薬物治療が終了した後にポリマーマトリクスを体外に取り出すことができないために, 粉体のすべてが体内に吸収されて問題ないものである必要がある。Exubera の場合には薬効成分であるインスリンに糖や塩などの添加物を加えて粉体としていて, 高分子材料は使われていない。

4.2 コントロールドリリース

コントロールドリリースの最大の成功例はリユープロンであろう。これは生体内分解性のポリ (乳酸-co-グリコール酸) (PLGA) から成る微粒子 (直径 20 ミクロン) からホルモンの酢酸リユープレンを 1 ヶ月にわたり放出するシステムである。その構造式を図

表3 ターゲティングの2つの方式

	利用する性質	キャリアーの1例
アクティブ ターゲティング	・生体の特異的な相互作用 ・外部からの物理的・化学的信号	抗体 磁気含有微粒子
パッシブ ターゲティング	・キャリアーの 物理的、化学的性質	合成高分子 リボソーム 微粒子

めて得られた。ちなみに、現在でがんに対して使用認可が得られた抗体(抗体単独で抗がん剤として用いる)は世界で5例である。抗体は天然素材であり、材料科学として検討するところは小さいので詳細は省略する。(抗体を従来のマウスのものからヒトのものへと替える遺伝子工学的な研究・開発は活発なところであるが)しかし、後の人工材料との比較で強調しておきたい点がある。それは抗体医薬の投与にはステロイドなどの前投与が必要になることである。これは、抗体自身の毒性に起因する。抗体は天然のタンパク質だからといって副作用がないわけではなく、多くの場合 Infusion-related reaction (激しい発熱、寒気など)などの重篤な副作用が見られる。この副作用の発現を少しでも抑制するためにステロイド等の前投与が必要になるのである。(逆に言えば、抗がん剤として用いる場合には、相当な副作用が出現するまでその投与量を上げるのが常である。)

次に、がんへのパッシブターゲティングに用いられる合成高分子の例を2つ紹介する。第一に紹介するのは、水溶性合成高分子キャリアーでも最も進んでいる、Kopecek, Duncan らが研究しているポリ(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド(PHPMA)用いたシステムである^{5),6)}。図3に示すように水溶性の高分子PHPMAを主鎖とし、4アミノ酸より成るオリゴペプチドスパーサーを介して薬物をつなげることにより、血液中では安定で標的細胞に取り込まれた後、リソゾーム酵素によってこのオリゴペプチドスパーサーが開裂して薬物を放出するシステムを実現した。この高分子主鎖として用いられているPHPMAは体内で分解しないポリエチレンと同じ主鎖骨格を有したものである。このようなものを血液内に投与して大丈夫なのかと思われるかもしれないが、生分解性でなくとも腎臓からの排出が確保され

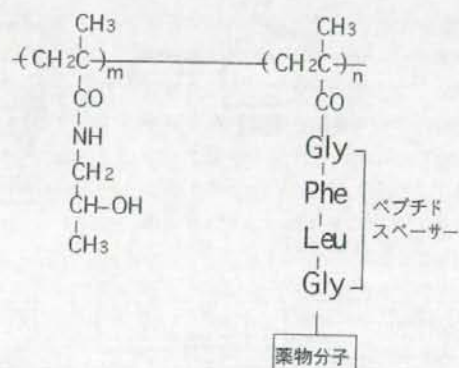


図3 ポリ(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド(PHPMA)用いたシステム

ていれば、抗がん剤を対象とした応用には問題ないというのがDDS領域での見解である。このPHPMAシステムでは分子量を約2万程度に設定することで腎臓からの排出(上限の分子量は4万程度)を確保している。また、このPHPMAポリマー自身の毒性は、認められていない。この点は薬物の前投与を必要とする天然高分子の抗体と比べると、注目すべき合成高分子の特長といえる。今後、水溶性高分子材料の構造と血液内に投与したときの毒性との関係が、さらに深く調べられる必要と価値があると考えられる。一方、このPHPMAは生体内非分解性であるため約2万程度に分子量を設定しているが、このように分子量が比較的小さいと腎臓からの排出が早いいため、ターゲティング効率の観点からは好ましくはない。このPHPMAシステムの非生体内分解性である短所を改良すべく、各種生体内分解ポリマーを用いた研究が盛んに行われている^{7),8)}。

紹介する第二の合成高分子の例は、高分子ミセル型ドラッグキャリアシステムである。9)~11) 高分子ミセルとは、図4に示すようなAB型ブロックコポリマーのような不均質な構造を有するもの一成分のみに選択的に薬物を化学的結合あるいは物理的吸着により導入することにより、薬物を導入した部分の疎水性内核と、薬物を有しない部分の親水性から外殻から成る2相構造を形成させるものである。第一の例と同じように合成高分子を用いながら、そ

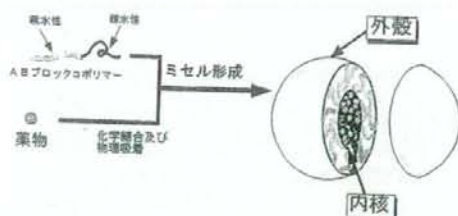


図4 高分子ミセル型ドラッグキャリアシステム

れが数百分子会合したミセルの形態で体内のターゲティングを行うことが特徴である。長期的にはブロックコポリマーに解離するので、その分子量を4万以下に抑えれば腎臓からの排出を確保できる一方、ターゲティングを行う期間には腎臓から排出されて血液中の濃度が急激に下がることがないのが大きな利点である。

筆者らの研究グループは各種の抗がん剤を封入した高分子ミセルシステムを研究・開発し、2007年現在4つの臨床試験が進行中である^{12)~15)}。これらに用いているのが、ポリエチレングリコール-b-ポリアスパラギン酸誘導体のブロックコポリマーである。天然のアミノ酸をベースにしているが、ポリアスパラギン酸誘導体部分は化学修飾を加えていることがあり、生分解性ではないとの立場での研究・開発が進められてきた。もう一方のポリエチレングリコール鎖は完全に生体内非分解性高分子であるが、静脈内投与が認められた数少ない合成高分子である。

5 おわりに

本総説では、DDSに使われる高分子材料についていくつかの例を挙げて説明を加えた。どの部位で(体外か体内か)によって、材料開発を行える範囲がか

なり限定される事を述べた。従来使われてきた材料を用いることで開発リスクを小さくすることは重要な戦略であることを認めつつも、新規材料開発を行うことでDDSの用途がさらに広がってゆく事を、筆者は期待している。また、材料開発の研究者、企業がDDSという応用を思い浮かべたときに、領域間の障壁をより小さく感じていただけることに寄与できたとすれば、この総説の役割が果たせたと筆者は思っているのであるが、いかがであろうか。

【参考文献】

- 1) 橋田充, ドラッグデリバリーシステム-創薬と治療への新たな挑戦, 化学同人 (1995)
- 2) 堀了平, 橋田充, 改訂 図解 夢の薬剤 DDS, じほう (1997)
- 3) Y. Sugiyama, *Adv. Drug. Delivery Reviews*, **19**, 333 (1996)
- 4) 高倉喜信, 丸山一雄, 横山昌幸, *Drug Delivery System*, **14**, 425 (1999)
- 5) R. Duncan, et al., *S. T. P. Pharma. Sci.*, **6**, 237 (1996)
- 6) D. Putnam and J. Kopecek, *Advances in Polymer Science*, **122**, 55 (1995)
- 7) Y. Ohya: *Advances in Biomaterials and Drug Delivery Systems*, Princeton International Publishing Co., Ltd., Taipei, pp. 263-278 (2003)
- 8) D. Hreczuk-Hirst, R. Duncan, et al., *Int. J. Pharm.*, **230**, 57-66 (2001)
- 9) 横山昌幸, 高分子ミセルによる薬物ターゲティング, *医工学治療*, **12**, PP. 695-699 (2000)
- 10) M. Yokoyama, "Polymeric Micelles for the Targeting of Hydrophobic Drugs", *Drug and Pharmaceutical Sciences vol.148, Polymeric Drug Delivery Systems*, Taylor & Francis, pp. 533-575 (2005)
- 11) Masayuki Yokoyama, *J. Artif Organs*, **8**, 77-84 (2005)
- 12) Y. Matsumura, et al., *Br. J. Cancer*, **91**, 1775-1781 (2004)
- 13) T. Hamaguchi, et al., *Br. J. Cancer*, **92**, 1240-1246 (2005)
- 14) H. Uchino, et al., *British J. Cancer*, **93**, 678-687 (2005)
- 15) F. Koizumi, et al., *Cancer Res.*, **66**, 10048-10056 (2006)

高分子ミセルターゲティング

横山昌幸*

合成高分子が多数会合して形成する高分子ミセルが、近年薬物キャリアーとして研究開発されている。高分子ミセルは直径が数十～100 nmの微粒子で、この粒径はまさにナノテクノロジーが扱う中心的なサイズである。よって、高分子ミセル薬物キャリアーシステムは、ナノテクノロジーというキーワードの下に、医学と工学が融合しての研究開発の1つの代表例である。本総説では、この高分子ミセル薬物キャリアーシステムの概要を説明し、抗癌剤ターゲティングへの応用の現状をまとめ、将来の発展方向についての意見を述べる。

はじめに

薬物ターゲティングとは、「薬物治療が必要な部位に選択的に薬物を送りこみはたかせること」であり、このために用いられるのが薬物キャリアーである。近年、ナノテクノロジーの医療応用の観点から、ナノサイズの薬物キャリアーへの応用が注目されている。本総説では、このナノサイズの薬物キャリアーのなかから、世界に先駆けて日本で発明・開発されてきた高分子ミセルシステムについて、ナノテクノロジーとの関連を盛り込みながら述べてゆく。

1. 高分子ミセル薬物キャリアーとは¹⁾²⁾

高分子ミセルは、合成高分子からなるミセルのことで、水に溶けやすい部分(ここではAとする)

[キーワード]
ターゲティング
EPR効果
固形癌
高分子ミセル
DDS

と溶けにくい部分(Bとする)が共存した場合に、Bの部分が会合して形成する構造である。図1に最も典型的なAB型ブロックコポリマーからなる高分子ミセル型薬物キャリアーシステムを示す。数十～数百個の高分子鎖が会合して疎水性の内核と親水性の外殻からなる球状構造を形成する。薬物は、B鎖に化学的に結合するか、B鎖が形成するミセル内核に物理的に封入される。

高分子ミセルが薬物キャリアーとして有するおもな長所と短所を表1にまとめた(これ以外の項目については文献1)2)を参照されたい)。第一の長所は、10～100 nmの直径の超微粒子が容易に得られることである。一般的にこのサイズの範囲の微粒子を得ることは高度な技術が必要であるのに対し、高分子ミセルでは通常のことである。この範囲の粒径は、次項で述べる固形癌組織へのターゲティングで有用な大きさである。このことから、高分子ミセルは薬物キャリアーのためのナノテクノロジーとして生来の利点を有していると言える。

第二の長所は、水に難溶性の薬物を封入することである。水に溶けない薬物は血液中に投与できないので、有毒な有機溶剤に溶かして血中に投与

*YOKOYAMA Masayuki/財団法人 神奈川科学技術アカデミー

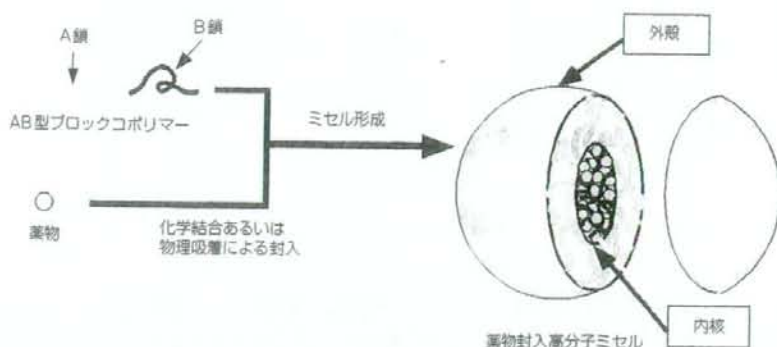


図 1. 高分子ミセル薬物キャリアーシステムの構築

表 1. 薬物キャリアーとしての高分子ミセルの長所と短所

長所	
1.	ナノ領域の超微粒子径が容易に得られる
2.	水溶性に乏しい薬物封入に好適
3.	生体への毒性が低い
短所	
1.	高分子材料の入手が容易でない
2.	薬物の徐放化に高い技術が必要

するか、吸収の変動に妥協しても経口投与とするかの選択となるが、高分子ミセルを用いると容易に血液中投与が可能となる。海外では、ターゲティング能はもたないが、難溶性抗癌剤の可溶化に高分子ミセルを用いている例がある³⁾。

第三の長所は生体内での毒性の低さである。これまで筆者がかかわった研究開発において、動物実験と臨床試験をとおしてキャリアーシステムに基づくと考えられる副作用・毒性は見出されていない。このことが高分子ミセルは無毒ということではなく、抗癌剤の副作用(100%標的に運搬されないので抗癌剤の副作用は起こる)にくらべて無視できる程度であるということである。しかし、認可されたターゲティングシステムでは、元の抗癌剤にない意外な副作用が引き起こされたり、

キャリアーに基づく副作用を抑制するために、別の薬の前投与が必要になったりする場合がよく起こる⁴⁾⁵⁾。よって、第三の長所の臨床的価値は決して低くない。

つぎに、高分子ミセル薬物キャリアーとしての短所について述べてみたい。高分子ミセル特有の課題は、合成高分子としては珍しい部類のブロックコポリマーが必要なことである。とくに、ターゲティングを達成するには単にブロックコポリマーであるのみならず、その化学構造と鎖長が厳密に制御されて合成される必要がある⁶⁾。また、高分子ミセルにかぎらずナノサイズのキャリアーシステムで共通の問題は、キャリアーがナノサイズであることによる、薬物の放出速度制御である。DDSの領域ではマイクロサイズのデバイスから薬物を徐放する研究開発は広範におこなわれてきた。薬物がキャリアーから放出する機構は多くの場合、薬物分子の拡散であるので、キャリアー(デバイス)が小さくなると格段にその制御が難しくなる。リボソームの場合には、薬物放出が速すぎるか、ほとんど放出しないかになりやすい。高分子ミセルの場合には、ミセル内核からの薬物放出速度の得られる幅が広いこと(数分から数十時間の時間スケールで)が特徴であるが、その速度をターゲティングに最適なものに制御するには、高分子構造の厳密な制御が必要である場合が多い。

2. 高分子ミセルによる抗癌剤ターゲティングの現状

ここでまず、薬物ターゲティングの方式について短く解説したい。高分子ミセルを用いた固形癌へのターゲティングを理解するのに、必須な事柄であるからである。薬物ターゲティングは標的選択性を得る方式によって、アクティブターゲティングとパッシブターゲティングの2つの方法論に分類される⁷⁾。第一の方法論の、アクティブターゲティング(active targeting)は標的との明確な特異的相互作用を利用してターゲティングをおこなう。具体的には抗体や磁性微粒子などをキャリアーとする場合である。第二の方法論はパッシブターゲティング(passive targeting)で、これはキャリアーの物理的・化学的な性質をうまく利用してデリバリーをおこなうものである。

高分子ミセルをキャリアーに用いる場合には、パッシブターゲティングが基本になるが、どのようにして癌ターゲティングが可能になるのだろうか？ それは固形癌局所の組織学的、生理学的特性を巧みに利用することによる。癌組織では血管内皮の透過性は異常に亢進していると同時に、リンパ系による排出が抑制されているために、ナノサイズのキャリアーは本質的に固形癌部位に選択的に蓄積する。これはEPR効果(enhanced permeability and retention effect)とよばれ、1986年に前田、松村ら⁸⁾⁹⁾によって提唱された。血管の透過性亢進現象は、炎症部位で一般的にみられる諸現象のうちの1つである。「癌は癒されることなき創傷」¹⁰⁾と表現したDvorakの有名な句は、炎症が癌組織1つの重要な性格であることを示している。

ここで、EPR効果に基づいた固形癌ターゲティングを図2に示す。1986年の最初の論文では、EPR効果は天然高分子のアルブミンを用いて示された。図2Aに示すように、アルブミンが正常皮膚にくらべ固形癌に約10倍もの量が蓄積し、

その高い濃度が長期間維持されていた。1986年以降、EPR効果は天然高分子のみではなく、合成高分子¹¹⁾やリポソームなどの他のタイプのキャリアーシステムにも適用できることが示されている。高分子ミセルの場合の例を図2Bに示す。抗癌剤アドリアマイシンを高分子ミセルに封入することで、この抗癌剤を単独で投与したときにくらべて投与24時間後に、9倍ほどの量がマウス癌に到達していた。図2AとBでは縦軸の意味も、くらべている対照も異なるのであるが、ターゲティングがない場合にくらべて10倍程度の量が24~48時間かけて癌に蓄積することは一致している。この一致は、キャリアーシステムを適切に設計・作製すれば、EPR効果に基づいたターゲティングが達成しうることを示している。

この結果を癌の化学療法観の観点からみると、ある抗癌剤の効果が10倍にも増強することは驚異なことである。ただし、図2の結果で注意しなければならないのは、これらは癌組織への送達量であって、抗癌活性と等価でないことである。等価でない理由は第一に、抗癌作用を発揮するためには癌組織内で、キャリアーシステムから抗癌剤が放出して癌細胞に入る必要があるからである。理由の第二は、抗癌活性は癌細胞への殺細胞効果(薬物の主作用)と正常部位への副作用のバランスによって規定されるので、主作用と同様に副作用も増強すれば、トータルとしての抗癌活性は上がらないからである。幸いにも図2Bの高分子ミセルの場合には抗癌活性も著しく上昇した。この事実、上述した2つの点がこのシステムでは問題となっていなかったことを示す。

2007年9月現在では表2に示す4つの高分子ミセル製剤の臨床試験が進行中である^{12)~15)}。シスプラチンとSN-38のシステムは2006年に第I相を開始した。これらのうち、バクリタキセルを封入したシステムは臨床第I相試験を無事終了し、臨床第II相試験に進む予定であるとともに、4つの製剤のなかでは臨床試験を最も重点を置いて展

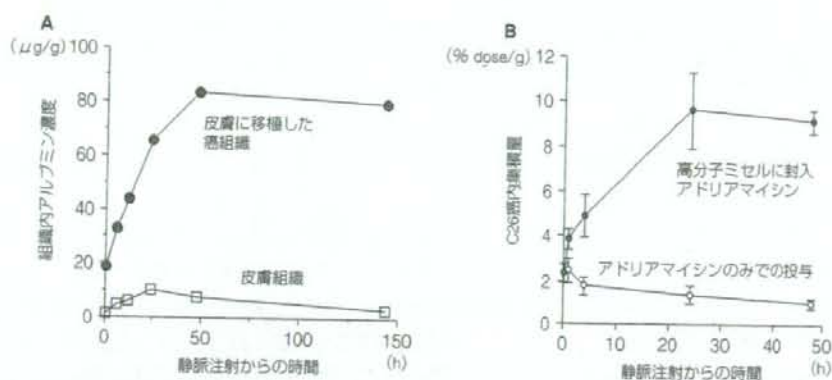


図 2. EPR 効果による固形癌へのターゲティング

A: アルブミンを用いた EPR 効果の実証 (Matsumura Y *et al*, 1986⁹⁾より筆者作成)

B: 高分子ミセルによるターゲティング (Yokoyama M *et al*, *J Drug Targeting* 7: 171-186, 1999より筆者作成)

表 2. 臨床試験中の高分子ミセル抗癌剤

封入抗癌剤	臨床試験レベル	実施場所
アドリアマイシン	第 II 相	日本(国立がんセンター)
パクリタキセル	第 I 相終了	日本(国立がんセンター)
シスプラチン	第 I 相	イギリス
SN-38(カンプトテシン誘導体)	第 I 相	日本(国立がんセンター)

開してゆくものと位置づけられている。

おわりに 今後の発展方向

前項で述べたように、抗癌剤高分子ミセルシステムは臨床治験中であるので、4~5年後には評価が定まっているであろう。最後のこの項では、高分子ミセル薬物キャリアーの今後の新たな発展方向を3つだけとめたい。臨床的要素の高いものから基礎科学的なもの順番で述べてゆく。

まず第一の方向は、抗癌剤以外への展開である。抗癌剤が最初の応用例として選択された大きな理由の1つとして、キャリアー自体の副作用の懸念がある。もし、この副作用が発生しても、抗癌剤の応用では相当な程度まで許容されるからである。

幸いにも、上記の4つの抗癌剤としての臨床試験ではキャリアー自体の副作用は見出されていない。正確なことは臨床試験の報告を待たねばならないが、抗癌剤よりも副作用が低い薬物への応用、より長期に投与する薬剤への応用が期待される。なかでも、固形癌組織との特徴を共有する炎症部位にはたらかせる薬物は、有力な候補と言える。

第二の発展方向は、画像診断への応用である。抗癌剤がターゲティングできるならば、造影剤をターゲティングすることによって癌診断を進歩させようとするのは自然なことである。この観点から筆者らは近年、高分子ミセル型MRI造影剤の研究に取り組んでいる。従来から、天然や合成高分子をMRI造影剤であるガドリニウム(Gd)イオンの癌特異的キャリアーとして用いる研究はお

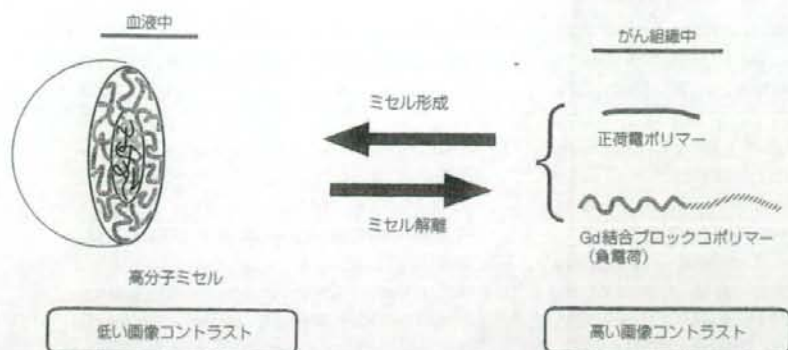


図 3. 高分子ミセル型 MRI 造影剤のアイデア

こなわれてきたが、抗癌剤のターゲティングにくらべて臨床的な応用は遅れているという現状である^{16)~18)}。その理由の1つは、抗癌剤のデリバリーの場合と違って、造影剤の場合は血中濃度が高い状態であることが好ましくないことがある。上述した、EPR効果を利用した癌組織ターゲティングでは、高い血中濃度を長時間保つことが必要条件となる。しかし、造影剤の場合には血液中にある造影剤は不要なバックグラウンドとして癌選択的画像の障害となりうる。血管は癌組織のみではなく正常組織にも通っているからである。

この問題の解決のために高分子ミセルの形成と解離現象を利用するのが、抗癌剤ターゲティングの場合にはなかった仕掛けである。図3に示すようにミセル構造形成によってミセル内に位置するGdイオンが周囲の水分子から隔離されることで、T1緩和時間短縮能(緩和能)を抑制する。ミセル形態で血液を循環しているあいだは、血液の画像コントラストは抑制される一方、癌組織内でミセル構造からブロックコポリマーに解離すると、Gdイオンは周囲の水に自由に接触することができ、T1緩和能を発揮して癌組織をコントラスト高く映し出す。この高分子ミセルシステムは、*in vitro*でミセル構造の形成・解離によって約4倍のT1緩和能の変化を得ることに成功した¹⁹⁾。今後は、*in vivo*でのターゲティングと癌選択画像取

得に進んでゆくこととなる。

第三の発展方向は、薬物の封入と放出の制御である。この制御がある程度達成しているからこそ現状でもターゲティングできているのは事実であるが、まだ十分とは言えないのである。もともと、薬物をキャリアーに封入あるいは結合することは、標的に到達するまでに薬物を示さない状態に保持することであり、標的での薬物発揮のための薬物放出とは反対の現象である。よって、薬物の保持と放出という相反する現象を、1つのキャリアーシステムのなかで最適化することは技術的に難しい問題なのである。この問題に対して、技術的に最も明確な解決法は、癌選択的な薬物放出技術である。これらの技術はまだ基礎研究のレベルではあるが²⁰⁾、次世代の技術として期待される。

文 献

- 1) Yokoyama M: Polymeric micelles as nano-sized drug carrier systems. In: *Nanoparticles for Pharmaceutical Applications*, ed by Domb AJ et al, American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, 2007, pp. 63-72
- 2) Yokoyama M: Polymeric micelles for the targeting of hydrophobic drugs. In: *Polymeric Drug Delivery Systems*, ed by Kwon GS, Drug and Pharmaceutical Sciences, vol. 148, Taylor & Francis, 2005, pp. 533-575
- 3) Kim TY et al: Phase I and pharmacokinetic

- study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* **10** : 3708-3716, 2004
- 4) Hamann PR *et al* : Mylotarg : The first antibody-targeted chemotherapy agent. In : *Tumor Targeting in Cancer Therapy*, ed by Page M, Humana Press, Totowa, 2002, pp. 239-254
 - 5) Drummond DC *et al* : Liposomal drug delivery systems for cancer therapy. In : *Drug Delivery Systems in Cancer Therapy*, ed by Brwon DM, Humana Press, Totowa, 2004, pp. 191-213
 - 6) Yamamoto T *et al* : What are determining factors for stable drug incorporation into polymeric micelle carriers? Consideration on physical and chemical characters of the micelle inner core. *J Control Release* **123** : 11-18, 2007
 - 7) 高倉喜信ほか : パッシブターゲティングの意義. *Drug Delivery System* **14** : 425-426, 1999
 - 8) Matsumura Y *et al* : A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy : Mechanism of tumortropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res* **46** : 6387-6392, 1986
 - 9) Maeda H *et al* : Advantages of macromolecular therapeutics *in vivo*. *Bioconjugate Chem* **3** : 351-361, 1992
 - 10) Dvorak HF : Tumors : wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* **315** : 1650-1659, 1986
 - 11) Seymour LW *et al* : Tumor tropism and anticancer efficacy of polymer-based doxorubicin prodrugs in the treatment of subcutaneous murine B16F10 melanoma. *Br J Cancer* **70** : 636-641, 1994
 - 12) Matsumura Y *et al* : Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. *Br J Cancer* **91** : 1775-1781, 2004
 - 13) Hamaguchi T *et al* : NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend *in vivo* antitumor activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *Br J Cancer* **92** : 1240-1246, 2005
 - 14) Uchino H *et al* : Cisplatin-incorporating polymeric micelles (NC-6004) can reduce nephrotoxicity and neurotoxicity of cisplatin in rats. *Br J Cancer* **9** : 678-687, 2005
 - 15) Koizumi F *et al* : Novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, eradicate vascular endothelial growth factor-secreting bulky tumors. *Cancer Res* **66** : 10048-10056, 2006
 - 16) Rebizak R *et al* : Polymeric conjugates of Gd³⁺-diethylenetriaminopentaacetic acid and dextran I. Synthesis, characterization, and paramagnetic properties. *Bioconjug Chem* **8** : 605-610, 1997
 - 17) Wang SC *et al* : Evaluation of Gd-DTPA-labelled dextran as an intravascular MR contrast agent : Imaging characteristics in normal rat tissues. *Radiology* **17** : 483-488, 1990
 - 18) Bogdanov A *et al* : A long-circulating co-polymer in "passive targeting" to solid tumors. *J Drug Targeting* **4** : 321-330, 1997
 - 19) Nakamura E : A polymeric micelle MRI contrast agent with changeable relaxivity. *J Control Release* **114** : 325-333, 2006
 - 20) Nakayama M *et al* : Polymer terminal group effects on properties of thermoresponsive polymeric micelles with controlled outer-shell chain lengths. *Biomacromolecules* **6** : 2320-2327, 2005