

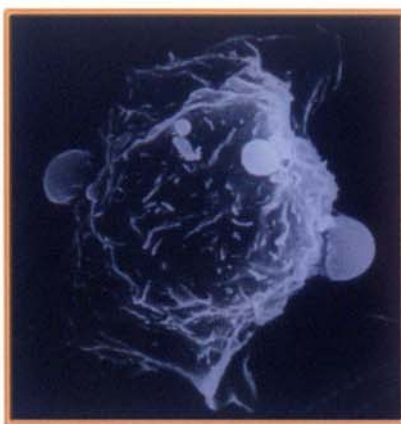
生物医学研究・先進医療のための最先端テクノロジー

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

資料：DDSのための材料作製法つき

•編集：田畑泰彦

京都大学再生医科学研究所教授



序文

物質の生物効果を最大限に発揮させる 最先端基盤技術

田畑泰彦

京都大学再生医科学研究所教授

読者の皆さんは、ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System: DDS) という言葉にどのようなイメージをお持ちであろうか? drug = 薬物 = 治療, delivery = 送達 = 宅配便という先入観をもち, DDSが薬物治療を目的とした薬物送達のための技術, 方法論であると, 頭に思い浮かべる方がほとんどであろう。なぜなら, 薬学書籍コーナー以外のところで, DDSの本を目にすることはこれまでにはない。

「drug」という言葉の意味を英英辞典で調べてみると, “Substance used for the treatment or prevention of disease (病気の治療, 予防に用いられる物質)” とか “Substance taken for the effects it produces (生じる効能, 効き目のためにとられる物質)” と記載されている。これからわかるように, 「drug」とは, 特に, 治療をめざ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(drug)の体内での動きを精密にコントロールする技術・方法論である。これによって, 作用発現部位に望ましい濃度-時間パターンのもとに選択的に送り込み, 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)に関する一般性の高い基本概念である。

本書を編集した1つの動機は, これまでの基礎, 応用研究の発展の経緯から, 薬物治療のための技術, 方法論であると考えられてきたDDSが, 実は, 基礎生物医学あるいはその関連応用分野, さらに再生医療などの先進医療をも含んだ広い研究開発に必要な不可欠な基盤技術であることを読者に理解してもらえれば, ということであった。最終目的が何であれ, 水溶液中あるいは体内で不安定かつ作用部位の特異性もない drug (物質) を利用する限り, DDSの技術・方法論がなければ, その効能, 効き目を期待することはできない。

本書は, DDSを薬物治療の基盤となる技術体系として位置づけたこれまでの本とは趣が大きく異なる。その理由は, DDSが物質(drug)の生物効果を最大限に発揮させるための普遍的な基盤技術であるため, drugを扱っているあらゆる研究分野に適用できるからである。そのため, 薬学だけではなく, 基礎医学, 生物学, 臨床医歯学, 工学などのバックグラウンドをもち, 現時点で考える最も優れた執筆者にお願いして, それぞれの研究分野における最先端の研究結果・技術の現状と動向を執筆していただいた。その内容は予想通り多岐にわたってはいるが, 端々に執筆者のDDSに対する期待と夢が感じられ, 読者のDDSに対する新たなイメージ作りに役立つところが多いだろうというのが編集を終えた私の感想である。まさに, 眼光紙背に徹する, という意気込みで読んでいくと, それぞれの執筆者が秘に温めているアイデアと分野の違いを超えたDDS概念の統一性が少しは見えてくるかもしれない。

DDSは, 薬物治療を目標とした研究開発だけでなくとどまらず, 生物医学研究, 先端医療のための最先端の基盤技術である。日ごろからdrugの生物効果を最大限に発揮させたいと考えている読者に, そのために必要な材料と基礎要素技術, 生物医学研究および予防, 診断医学, 再生医療, 薬物・遺伝子治療への係わり合いなどについて理解していただき, それを自分の研究・開発に生かしていただきたい。そのための助けとなれば, というのが本書を編集したもう1つの動機である。しかしながら, 紙面の都合もあり, 説明が不十分となっているところも多い。これについては巻末につけた資料と関連研究機関ホームページ情報を参考にいただきたい。典型的な学際領域であるDDSは, 既に薬剤学を超えて多くの分野の先端科学技術を巻き込んだ形で展開してきているが, まだまだ新たな研究分野を巻き込む余地を残している。また, 得られたDDS概念をそれぞれの研究分野へ再び還元することにより実質的な学際融合領域の創製も期待できるであろう。

本書が, DDSと種々の研究領域との接点の理解, DDS概念の導入が必要な研究分野の発掘, さらに読者とのDDSと係わりの新たな発見などに少しでも役立つことを願ってやまない。最後になってしまったが, 本書の趣旨を理解し, 貴重な時間を割いて執筆していただいた諸氏に心よりお礼を申し上げるとともに, 企画から出版に至るまでご尽力をいただいた株式会社メディカルドゥの大上 均社長に心より感謝の意を表したい。

2003年6月20日

生物医学研究・先進医療のための最先端テクノロジー

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

編集：田畑泰彦（京都大学再生医科学研究所教授）

目次

- 序 説 ドラッグデリバリーシステム概念の変貌 13
田畑泰彦

基礎編 DDSの基盤要素と基礎研究のために

I章 生物医学研究とDDS

- 1. 細胞内への物質導入 18
二木史朗
- 2. 細胞内動態制御による新しいDDSの開発 23
秋田英万・紙谷浩之・原島秀吉
- 3. DDSとしての遺伝子導入の技術進展 31
金田安史
- 4. 細胞性製剤によるDDS 38
中川晋作・真弓忠範
- 5. 近交系アフリカツメガエルを用いた発生段階特異的な抗原の検出法と
組織リモデリングへのアプローチ 44
井筒ゆみ
- 6. DDSを利用した疾患モデル作製 51
木村英也
- 7. アテロコラーゲンDDSによるセルトランスフェクションアレイ技術 56
落谷孝広

II章 DDSのための材料と基礎要素テクノロジー

- 1. 薬物徐放のための生体吸収性材料 60
山岡哲二
- 2. 水溶性高分子を用いたターゲティング 66
横山昌幸

3. 機能性微粒子	73
	藤本啓二
4. 高感度刺激応答性ポリマー:設計・合成・自己組織化	81
	青島貞人
5. 内視鏡の種類と原理, 将来への展望	87
	小納良一

応用編 DDSの最新臨床応用研究から

I章 広がるDDS技術の応用

1. 予防医学とDDS	
1) DDSのワクチンへの応用・全身の免疫力を高めるために	92
	中岡竜介
2) ドラッグデリバリーシステムと粘膜ワクチンの進歩	98
	岡崎和一
3) DDSと移植医療 (免疫抑制療法)	104
	橋田 亨・乾 賢一
2. 診断とDDS	
1) 超音波を使ったドラッグデリバリーシステム	110
	森安史典
2) DDSにおけるMRI造影剤	113
	余川 隆・八杉健司
3. 免疫化学療法とDDS	
1) 免疫化学療法とDDS	124
	田畑泰彦

II章 再生医療とDDS

1. 細胞増殖因子を用いた組織再生療法	
1) 心臓血管領域の再生医療—徐放化ペプチドを用いた局所療法—	131
	丹原圭一・田畑泰彦・米田正始
2) 皮膚組織の再生におけるbFGFの応用	136
	鈴木茂彦・佐生泰美・河合勝也
3) 骨の再生医療	140
	木下鞆彦・横矢重俊
4) 骨組織の再生	146
	山本雅哉・田畑泰彦

5)細胞増殖因子を用いた軟骨組織再生療法	154
西田 崇・滝川正春	
6)末梢神経の再生医療—理想の人工神経とDDSについて—.....	161
高松聖仁・越宗 勝・中塚洋直・山本雅哉・田畑泰彦	
7)脂肪の再生医療	168
稲本 俊・山城大泰	
8)毛髪の再生医療	173
大河内仁志・伊藤宗成	
9)歯と歯周組織の再生療法:3次元人工ECM幾何学が拓くもの	178
久保木芳徳	
10)血管新生の誘導と細胞移植	185
斎藤亮彦・竹田徹朗・下条文武・田畑泰彦	
11)脳動脈瘤塞栓術—細胞増殖因子の徐放による脳動脈瘤の器質化	189
宮本 享・波多野武人・山田圭介・田畑泰彦	
2. 遺伝子を用いた再生医療	
1)ゼラチンによる遺伝子の徐放化と細胞—遺伝子ハイブリッド治療への応用	194
藤井隆文・永谷憲歳・徳永宜之・神田宗武・福山直人 田中越郎・田畑泰彦・浅原孝之・盛 英三	
2)HGFタンパク質ならびに遺伝子を用いた慢性硬化性疾患の再生治療	200
福田一弘・松本邦夫・中村敏一	
3)筋ジストロフィー治療	209
西川元也・橋田 充	

Ⅲ章 薬物・遺伝子治療とDDS

1. ターゲティングと薬物治療	216
高倉喜信	
2. 吸収促進と薬物治療	220
山下伸二	
3. 光・超音波と薬物治療	224
青山輝義・山本新吾・小川 修	
4. 温度応答性高分子と薬物治療	228
中山正道・岡野光夫	
5. 電気・磁気と薬物治療	233
上田秀雄・森本雍憲	

6. 遺伝子治療とターゲティング	238
山本雅哉・田畑泰彦	
7. 超音波遺伝子導入による遺伝子治療ストラテジーの開発	245
富田奈留也・森下竜一・荻原俊男	
8. 電気パルスを利用した生体への遺伝子導入法	250
宮崎純一	

資料

1. DDSのための材料作製法

・ ポリ乳酸-ポリエーテルトリブロック共重合体の合成	256
山岡哲二	
・ 水溶性高分子を用いたターゲティングシステム作製法	257
横山昌幸	
・ 人工シャペロンをめざした機能性ミクロスフェアの開発	259
藤本啓二・清水秀信	
・ 感熱応答性ポリマーの合成	262
青島貞人・杉原伸治・金岡鐘局	
・ 温度応答性高分子の合成とその応用	263
中山正道・岡野光夫	
・ ゼラチンハイドロゲルディスク, 粒子の作製	265
山本雅哉・尾関 真・櫛引俊宏・田畑泰彦	
・ 遺伝子徐放化ハイドロゲル粒子の作製	268
櫛引俊宏・山本雅哉・友重龍治・田畑泰彦	
・ 金属キレート残基導入水溶性高分子の作製	271
山本雅哉・Hossein Hosseinkhani・城潤一郎・田畑泰彦	

2. 関連研究機関Website一覧	275
--------------------	-----

3. 用語解説	283
---------	-----

索引	289
----	-----