特集　生体内分子送達技術とその応用—ドラッグデリバリーシステムとその周辺技術—

ドラッグデリバリーシステム（Drug Delivery System，DDS）とは，必要な薬物を必要な時に，必要な部位に届けるために，薬物を量的・時間的・空間的に制御し送達するシステムのことである。このような制御を効果的におこなうためには，薬物動態を理解し分子生物工学的視点に基づく技術開発が必要不可欠である。体内の薬物濃度を適切に保つ放出制御，腸などからの薬物吸収を調整する吸収改善，薬物を目的部位へ効率的に届ける標的指向化の研究開発がおこなわれており，薬物効果の増強・発現や副作用の軽減などが期待されている。また，DDSは治療薬のみにとどまらず，染色，分子イメージング，化粧品等への技術導入もおこなわれている。本特集では，分子生物工学的観点から薬物動態・ドラッグデリバリーシステムの最新動向について特集する。　（編集担当：古山通久・原　伸生・山本　剛）†

化学工学とドラッグデリバリーシステム

伊藤 大知

1. はじめに

我々が普段服用している医薬品は，患部に適切な量かつ適切な時間で薬物が到達するように様々な設計がなされている。これらの設計がなければ，薬物は患部に到達する前に分解される，あるいは患部以外の組織・臓器で強い副作用を引き起こし，薬物が本来持つ効果を得ることができない。このために薬物を体内の疾患部位まで適切に運ぶドラッグデリバリーシステム（DDS）[1]の構築技術が必要となる。

DDSという言葉が市民権を得る前から，薬学には製剤学の分野がある。新薬開発において，新薬候補化合物の中に水への溶解度が低いものが増え，投与が難しい薬物が増えた。同時期にマイクロ・ナノレベルでの材料の加工や分析技術が発展した。両者が相まって，ある意味脇役的であった古典的な製剤学はDDSへと発展し，脚光を浴びるようになった。

このDDSは化学工学の観点から理解しやすい。ほぼすべての医薬品は，治療対象となる病気の性質を持つ細胞を直径1 cm前後のディッシュで培養し，候補分子を添加して薬効を確認し，適切な化合物を選定することから始まる。これは細胞と分子が必ず出会う状態，すなわち実験室のフラスコの中で十分に攪拌し，細胞と薬物が反応律速とした状態での試験に相当する。一方で得られた化合物をヒトに投与すると，薬物が患部に到達するためには，様々なステップを通らねばならず，培養プレートの理想的な条件を実現できず，物質移動律速となって，高い確率で反応＝治療が起こらない。すなわちDDSは，移動律速過程を取り除く技術を根幹としている。

2. 薬物濃度の時空間制御：徐放，ターゲティング

この体内での薬物の運命には一定のパターンがあり，薬学では薬物動態学として体系化されている。口から投与された薬物は，小腸で吸収され，全身の血液循環に入り，薬物や毒物を主に処理する肝臓で分解され，腎臓から尿として排泄される。従って，腸の膜が第一の物質移動律速の関門になる。腸は栄養分のみ吸収して，有害なものを通さない，選択的な分離膜なので，工夫をしなければ薬物を容易に透過できない。このバリアを回避するために直接血液に薬物を投与する注射薬を選択することも多い。無事に体内に入った薬も速やかに5 L程度の体積がある血液で希釈され，標的とする患部以外の臓器にも幅広く分布してしまう。そして肝臓にある代謝酵素群により水酸基などが付加され水に溶けやすく無害化され，腎臓の限外濾過膜から濾過されてしまう。従って一過性に患部に届いた薬物もその濃度を長時間維持することが難しい。

また薬物が血液の流れに乗り患部付近に到達しても，血液中から疾患部位への薬物の移動も難しい場所が多い。血液から脳への薬の移動は，脳の血管の膜透過性が非常に低

Chemical Engineering and Drug Delivery System
Taichi ITO（正会員）
2004年　東京大学大学院工学系研究科　博士（工学）
現　在　東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター医療材料・機器工学部門　准教授
連絡先；〒113-8655　東京都文京区本郷7-3-1
E-mail　taichi@m.u-tokyo.ac.jp

2019年4月5日受理

† Koyama, M.　令和元，2年度化工誌編集委員（7号特集主査）
（国研）物質・材料研究機構 エネルギー・環境材料研究拠点
Hara, N.　平成29，30年度化工誌編集委員（同上）
（国研）産業技術総合研究所 化学プロセス研究部門
Yamamoto, T.　同上　九州大学大学院工学研究院 化学工学部門（同上）

著作権法により無断での転載等は禁止されています

く，多くの化合物は脳には入っていくことができない。またがんでは，透過性が高い新生血管で薬物が効率的に届くEPR効果が期待できるが，血管が十分に発達せず，血管を通過してもコラーゲンで硬化した疾患部位は薬物の拡散速度が低く，拡散律速になってしまうケースもある。抗体などの高分子医薬品が多くなり，患部近傍での拡散も重要な問題になっている。

医用化学工学の先人により，人体は化学プラントである，と端的に述べられている[2]。以上のように医薬品は，人体が本来持っている毒物から自分を防御するための化学工学的な機構をすり抜けて，患部に到達する必要がある。DDSの技術は体内での薬物の時空間濃度分布の制御を試みるが，その基本は「局所投与」，「ターゲティング」，「徐放」である。「局所投与」は，患部への到達が難しい場合に患部に直接薬を投与する技術である。「ターゲティング」は血管内流動，血管膜透過性，細胞への選択的吸着プロセスなどを考慮して，薬物を患部に集積する技術である。「徐放」は体内で薬物を少しずつ放出し，患部の薬物濃度を長時間維持する技術である。これらの技術の実現には，リポソーム，ミセル，エマルション，生分解性微粒子，ハイドロゲルなどのソフトマテリアルの利用が重要な位置づけを占めている。これに加え，外部から光や超音波，磁場などの物理的刺激を加え，特定の場所やタイミングで，ターゲティングや放出制御をおこなうシステムの開発もおこなわれている。今回の特集の多くの記事にて，以上の技術の最新研究が多数紹介されている。

3. セラノスティックス：診断と治療を同時におこなう

PET，SPECT，X線CT，超音波診断といった診断のためのイメージング機器の進歩に伴い，放射性薬物や造影剤などと組み合わせることによって，診断と治療を同時におこなう「セラノスティックス」（Theranostics）の研究が盛んになっている。今までの薬物投与は，DDS技術を駆使したとしても，実際の臨床において実際に患部に薬物がどの程度届いたかは把握することができないで，成り行きの治療になっていた。臨床において，実際に薬物が患部にどれだけの量がどこに到達するかを把握しながら治療できることは非常に大きなメリットである。今回の特集でも，分子イメージング技術とDDSの融合について，2つの最新研究が紹介されている。

4. 新しい医薬品を運ぶ必要性：核酸，ペプチド，タンパク質，細胞

従来の有機合成による低分子創薬では，分子量が最大でも1000 Da程度の化合物が大半であった。一方で生物学の進歩により，様々な生体分子が医薬品として用いられているようになり，特に現在の創薬の中核は，バイオ医薬品である分子量が約15万 Daの抗体となっている。今後の紆余曲折は予想されるが，DNAやRNAなどの核酸医薬品が増加するであろう。また近年分子量が500 Da～2000 Daの環状ペプチドも注目されている。これらは従来の低分子医薬品とタンパク質などの高分子医薬品の分子量の中間に位置し，「中分子創薬」として脚光を浴びている。このカテゴリーの医薬品は，排泄速度や酵素分解安定性の観点から，DDS研究を並行しておこなわなければ，効果が引き出せない候補分子が多くなるであろう。またCAR-T療法が日本でも承認されたように，細胞を薬のように投与する治療法が，今後ますます増えていくものと思われるが，最適な薬物動態，むしろ細胞動態，と呼ぶべきかもしれないが，を実現するための細胞加工・運用技術も，今後のDDS技術の新分野になっていくと予想される。

5. スケールアップとDDS：Body on a chip

薬の開発は，細胞によるスクリーニングに始まり，小動物により生体を用いた試験を実施し，最後に臨床試験を経て，医薬品として承認される。小動物を用いた試験はパイロットプラントの試験に相当する。しかしヒトと実験動物では，大きさも，体の構造や薬物代謝酵素などの生物学的な性質も大きく異なり，理想的なパイロットプラントとは言い難く，臨床試験の失敗の原因となる。DDSは，フラスコからヒトという化学プラントに到達するためのスケールアップ技術の側面も持つ。動物実験の倫理的な問題も相まって，複数のヒトの細胞を適切に配置した「Body on a chip」が動物代替法として研究されており，将来DDS研究のツールとなる可能性を秘めている。

6. 薬物動態数理モデルの構築：化学工学的な反応拡散方程式モデルへの期待

以上の体内の薬物動態を制御するDDS技術は，体の中をプラントと捉えて，化学工学的な反応拡散方程式を基礎としたモデル化が非常に重要であるにもかかわらず，化学工学会においても，この分野の研究が活発とは言い難い。DDSにおける薬物キャリアの開発が多くおこなわれているが，主に材料工学的な視点からの研究が多く，生体システムの中での挙動の定量化，あるいは異なったキャリアの性能を公平に比較するなどのために，この分野への本学会の貢献が期待される所は大きいと思う。イメージング技術の発展で，実験とモデルを比較する素地が整備されつつあり，意識的に取り組む必要があると思われる。

7. おわりに

Fickの法則を発見したFick博士，Hagen-Poiseuilleの法則を発見したHagen博士は医師であり，肺のガス交換や血液流動の研究から，我々に馴染み深い法則を発見した。化学工学と医学は非常に近しい存在であり，今後とも化学工学者はDDSの研究に大きく貢献できる。このため臨床医学・基礎医学との共同研究を積極的に推進することが，今後とも重要と思われる。最後に，若輩の筆者が限られた知識の上で，下調べ不十分のまま本稿を執筆させて頂いた。記載の誤りは，ご指摘を頂ければ幸甚である。

参考文献

1）橋田充，高倉喜信：生体内薬物送達学，産業図書（1994）
2）吉田文武，酒井清孝：化学工学と人工臓器，第2版，共立出版（1997）

特集

著作権法により無断での転載等は禁止されています