

創薬を医療につなぐ DDS 研究

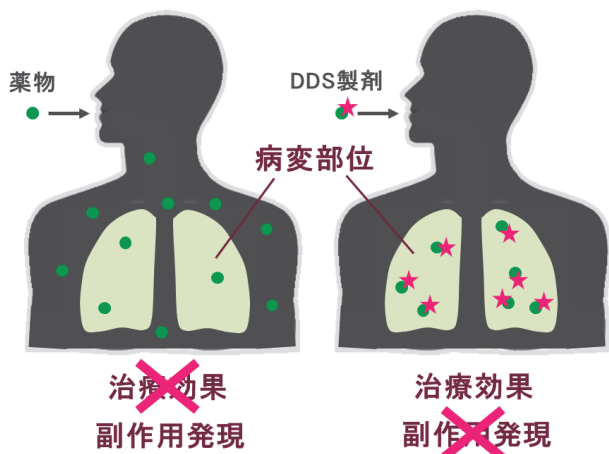
東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 講師 | あきた ともみ
秋田 智后

DDS—薬を必要なところに届ける仕組み—

ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System; DDS) という言葉を知っていますか? DDS は、薬を体の中で「必要な時」に、「必要な量」を、「必要な場所」に届けることを目指した薬物送達技術です【図 1】。薬を服用した時、私たちの体の中で薬がどのように動くのかを、時間的、量的、空間的にコントロールすることによって、薬の効果を最大化し、望まない作用である副作用を減らすことができます。これにより、患者さんの生活の質 (クオリティ・オブ・ライフ; QOL) を向上させることができます。では、DDS はどのように使われるのでしょうか。どのような病気に対して、どんなアプローチで薬を使うのか、そしてその際 DDS がどのように活用されるのか。ここでは、その一例として、肺の病気に対する脂質ナノ粒子の応用を紹介します。

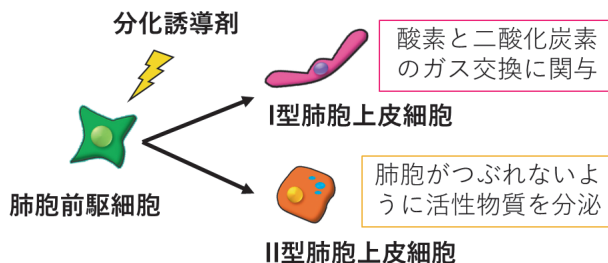
難治性呼吸器疾患への応用

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary

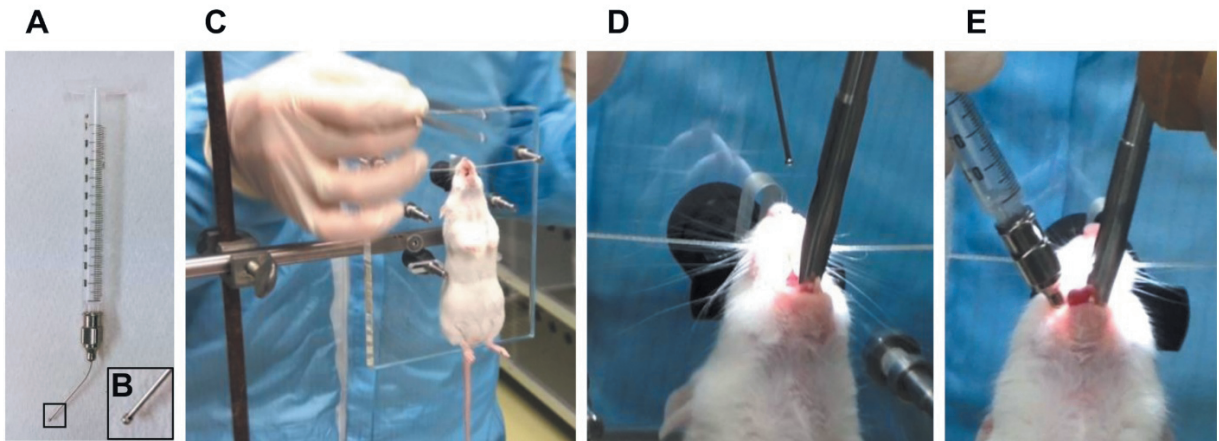


【図 1】ドラッグデリバリーシステム (DDS) のイメージ図。通常では、病変部位だけでなく正常な組織にも薬が届くため、十分な治療効果が得られないだけでなく、望まない作用 (副作用) も出現しやすくなります (左)。DDS 技術を用いることで、薬を効かせたい部位だけに送り届けることができ、副作用が起こりにくく、十分な治療効果が得られやすくなります (右)。

Disease; COPD) は、タバコの煙や有毒ガスを長期間吸い込むことで、末梢気道病変や、肺胞の破壊を引き起こします。肺胞は、空気中の酸素と血液中の二酸化炭素を交換する場です。肺胞が、ガス交換が出来なくなり組織としての弾力がなくなることで呼吸困難を引き起こします。この病気は、2019 年の世界の死亡原因第 3 位にランクインしており、患者数は年々増加していますが、現状では症状を軽減するだけの治療薬 (対症療法薬) しかありません。そこで筆者らは、肺胞の再生を目指し、肺胞組織に存在する前駆細胞を刺激して肺胞の修復を促進させようと考え、研究を行いました【図 2】。肺胞には、ガス交換を行う I 型肺胞上皮細胞と、肺胞を保護するために活性物質 (サーファクタント) を分泌する II 型肺胞上皮細胞が存在します。II 型肺胞上皮細胞はさらに、I 型肺胞上皮細胞に分化する能力を持っています。筆者らは、I 型および II 型肺胞上皮細胞を作り出す前駆細胞を薬剤で刺激し、これらの細胞に分化させるアプローチを用いました【図 2】。近年の研究で、ヒトの肺胞にもこの前駆細胞が存在することが明らかになっています。また、以前の研究者によって、ビタミン A の活性代謝物である全トランスレチノイン酸 (ATRA) は、肺胞修復に有効であることが、ラットでの実験により示されました。しかし、ATRA は代謝されやすく、口から薬を摂取してもらう、経口投与というルートで実際に患者さんが服薬した際に、呼吸機能の改善がみられなかったと



【図 2】分化誘導のイメージ図。肺胞の前駆細胞 (左) に、分化を誘導する薬剤を作用させて、肺胞を構成する I 型および II 型肺胞上皮細胞へ分化させ、破壊された肺胞を再生しようというアプローチです。筆者らは、この分化誘導剤に、タミパロテン (Am80) という、急性前骨髄性白血病の分化誘導剤として使用されている薬剤を用いて研究を行いました。



【図 3】 マウスが自分の呼吸で薬を吸い込む「自己吸入式」の経肺投与方法^{1,2)}。本研究では、マウスの呼吸を利用して薬を肺に届ける、非侵襲的な経肺投与方法を用いています。図 A は投与に使用する器具で、注射筒に細い金属製の管（ゾンデ）を取り付けた簡単な構造になっています。ゾンデの先端（B）は、マウスの気道の太さに合った大きさになっています。麻酔下でマウスを固定し（C）、喉頭鏡を用いて気管を確認した後（D）、ゾンデを気管内に挿入します。薬液は実験者が押し出すのではなく、マウス自身の呼吸によって自然に肺の中へと吸い込まれます（E）。この方法により、マウスへの負担を抑えながら、肺に直接薬を届けることが可能になります。

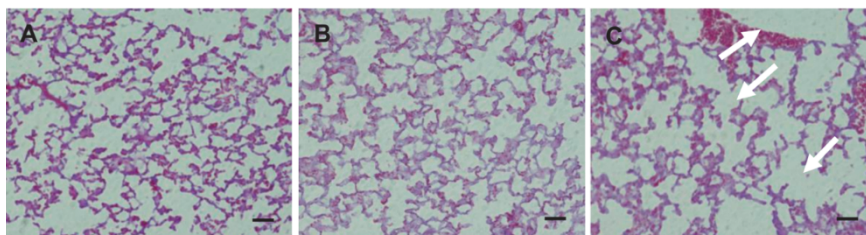
の報告もあります。

そこで筆者らは、ATRA の構造を基に合成された化合物、タミバロテン（Am80）に着目しました。Am80 は、急性前骨髄性白血病の分化誘導剤として使用されていますが、肺の細胞に対する分化誘導効果はこれまで報告されていませんでした。さらに、ATRA を用いた過去の研究では、経口投与での服薬であったために、食道を通った薬が胃に到達し、その後さらに小腸で血液中に吸収され、肝臓で代謝されてしまうため、肺に薬が十分届かないという問題がありました。このため、筆者らは疾患部位（病気になっている部位）である肺に直接、薬を届けることができる新しい投与ルートとして、経肺投与を採用しました【図 3】。このように、薬の投与ルートを変更することも、DDS の手法の 1 つと考えることが出来ます。

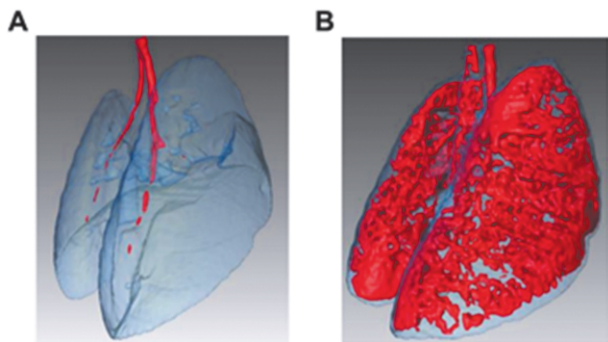
本研究で使用した経肺投与方法は、筆者らが独自に開発した方法です。従来の方法では、マウスの気管支を切り開いて薬物を投与したり、マウスの気管支に投与器具を入れて実験者の力で投与器具を押し出したりしていました。一方、筆者らの方法では、マウス自身

の呼吸を利用することで非侵襲的に薬物を投与できます【図 4】。COPD のような慢性疾患は、薬の 1 回の服用で治療が完了するようなものではないため、マウスに対しても複数回、薬物を投与することが必要です。投与によってマウスが弱ることなく、病態の進行や薬の効果を正確に評価するためには、体への負担が少ない方法が重要です。そのため、筆者らはマウス自身の呼吸を利用した経肺投与方法を開発して研究を行いました。この方法を使って、エラスターゼという酵素により人工的に肺胞を破壊した COPD モデルマウスを作製し【図 5】、Am80 を複数回にわたって経肺投与したところ、肺胞の修復効果が確認されました【図 6】。

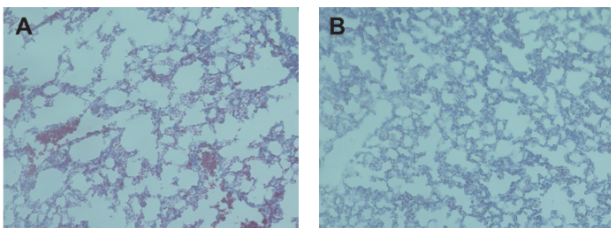
さらに、Am80 が肺胞前駆細胞を分化させ、I 型および II 型肺胞上皮細胞への分化を誘導することが明らかになりました³⁾。また、COPD は肺だけの病気ではなく、全身にも影響を及ぼすことが言われています。そのため筆者らは、肺の症状だけでなく、筋肉量や脂肪量、骨密度など、全身の症状も呈する疾患マウスを用い、Am80 を経肺投与することによる全身症状の変化も評価しました。このマウスは、実際の COPD



【図 4】 各投与方法によるマウス肺の比較¹⁾。肺切片を観察すると、投与方法によって組織の様子が異なることがわかります。(A)生理食塩水を投与していないマウスの肺。正常な状態で肺胞がきれいに見えます。(B)筆者らが開発した「自己吸入式」経肺投与方法で投与したマウスの肺。マウス自身の呼吸で薬液が肺に届くため、肺組織への負担が少ないことがわかります。(C)従来の方法（実験者が器具を押しつけて投与）で投与したマウスの肺。肺胞組織に損傷が見られ、白い矢印で示しています。



【図5】 自己吸入式経肺投与法で作製した COPD モデルマウスの肺の 3D 画像¹⁾。自己吸入式経肺投与法を用いて、マウスにエラストナーゼを投与した後の肺を X 線 CT スキャンで撮影し、スライス画像を統合して 3D 表示しました。(A)生理食塩水のみを投与した肺。肺胞はほぼ正常で、損傷はほとんどありません。(B)エラストナーゼを投与した肺。赤い部分が肺胞が壊れた部分を示しています。この手法により、効率的に肺に薬液を届け、COPD モデルを作製することができます。



【図6】 Am80 の経肺投与による肺胞修復効果。COPD モデルマウスにおいて、自己吸入式経肺投与法を用いて薬剤 (Am80) を投与した際の肺の変化を示しています。(A)治療を行っていない対照群の肺。エラストナーゼによって肺胞が壊れ、空間が大きくなっている様子がわかります。(B)Am80 を経肺投与した肺。肺胞の大きさが小さくなり、構造が修復されていることが確認できます。この結果から、経肺投与により薬剤が効果的に肺に届き、肺胞の修復が促されることが示されました。

患者でも減少していることが報告されているアディポネクチンという因子を欠損させて作製されています。Am80 の溶液をマウスに週 2 回、28 週間の長期間にわたって経肺投与した結果、筋肉量、脂肪量、骨密度、いずれの評価項目においても、Am80 を投与していない対照群と比較して、Am80 投与群での変化はみられません⁴⁾。これらの結果から、Am80 は長期間にわたって投与をしても安全性が高く、COPD の治療薬として有望であることが考えられます。しかし、マウスの呼吸機能を改善するために必要な Am80 の投与量が、ヒトに対して使用する際に必要になる臨床用量に換算すると、非常に高いことが判明しました。使用する患者として体重 60 kg の成人を仮定すると、その投与量は、5.0 mg の Am80 が必要でした。この計算はアメリカ食品医薬品局 (food and drug administration; FDA) ガイダンスに基づいた推定値です。筆者らは、Am80 の経肺投与によって肺胞を再生させ

ることを目指しているため、実際に臨床で使用する製剤としては、吸入粉末剤を想定していました。しかし、このまま吸入粉末剤を開発した場合、主薬である Am80 の量が多すぎてしまい、患者さんは一度の服薬で何十回も吸入しなければならなくなり、現実的ではありません。COPD のような慢性疾患では、薬を長期間にわたって継続的に使用する必要があります。そのため、1 回の服薬で負担がかかるような投与方法では、治療の継続が困難になってしまいます。患者さんが「吸入するのが大変だ」と感じることなく治療を続けるためには、さらなる薬効量の低下が不可欠です。

そこで筆者らは、マウスに投与する薬物そのものを減らすことを目的として、DDS を用いた検討を行うことにしました。

Am80 の肺胞再生効果を高める 生体内の仕組みを利用した DDS の構築

Am80 が作用する場所は細胞核内に存在するレチノイン酸受容体 (retinoic acid receptor; RAR) であることが分かっていました。したがって、細胞核内に存在する Am80 量を効率よく増やすことができれば、より少ない投与量で高い治療効果が期待できると考えました。そこで筆者らが注目した DDS 技術が、機能性脂質ナノ粒子です。脂質ナノ粒子とは、脂質から構成された非常に小さな粒子で、薬剤を内部に包み込み、生体内へ運ぶための技術です。ナノ粒子とは、直径がナノメートル (10 億分の 1 メートル) サイズの微小な粒子を指します。近年、医療分野で急速に注目を集めており、新型コロナウイルスワクチンにも応用された技術として知られています。

薬剤をそのまま投与した場合、体内で分解されたり、目的の臓器に届く前に失われてしまうことがあります。その結果、十分な治療効果を得るため多量の薬剤投与が必要となる場合があります。一方、脂質ナノ粒子を用いることで、薬剤を保護しながら体内へ届けことが可能となり、少ない投与量でも高い治療効果が期待できます。私たちの体の細胞は「生体膜」と呼ばれる膜によって包まれています。この生体膜は主に脂質から構成されており、細胞の内外を隔てる重要な役割を担っています。脂質ナノ粒子も同じく脂質を材料としているため、生体膜との親和性が高く、薬剤を効率よく細胞や組織へ届けることが可能になります。

Am80 の作用点は細胞核内に存在する RAR ですが、そのためにはまず、細胞質内に Am80 を効率よく送

り届ける必要がありました。そこで筆者らは、効率的な細胞質デリバリーを実現するために、機能性脂質ナノ粒子を用いることにしました。しかし、脂質ナノ粒子は、そのままでは細胞内に取り込まれても袋状の構造体であるエンドソームの中に閉じ込められてしまい、薬剤がうまく作用しないという課題があります。エンドソームは、細胞内に取り込まれた物質を利用するのか、分解するのかを振り分ける「仕分け場所」のような役割を担っています。多くの薬物はエンドソームから脱出できない場合、その後リソソームへ送られて分解されてしまいます。さらに、エンドソームから脱出した後も、脂質ナノ粒子から薬剤を細胞質中へ放出する必要があります。そこで筆者らは、エンドソーム脱出と薬物放出の両方を制御できる「機能性脂質」を、脂質ナノ粒子の構成材料として用いました。この機能性脂質には、細胞内環境に応じて機能を発揮する2つの構造、すなわち「第三級アミン」と「ジスルフィド結合」が組み込まれています。これらの構造を利用することで、Am80を効率良く細胞質内へデリバリーすることを目指しました。

しかし、細胞質中にAm80を増やすだけでは十分ではありません。Am80が治療効果を発揮するためには、最終的に細胞核内へ到達する必要があります。そこで筆者らは、生体が本来持つ仕組みをDDS戦略に組み込みました。RARは細胞核内に存在する受容体ですが、実は細胞質にも存在していて、Am80のようなRARに結合する特定の物質（リガンド）と結合

すると、細胞核内へ移行しやすい構造に変化することが知られています。筆者らはこの性質に着目し、機能性脂質ナノ粒子によってAm80を細胞質内へ効率よくデリバリーした後細胞質中のRARの核内移行機構を利用してAm80を核内へ運ぶ戦略を構築しました【図7】。この一連のDDS戦略は、以下の4つのプロセスから構成されています。

① 肺胞細胞への機能性脂質ナノ粒子の取り込み

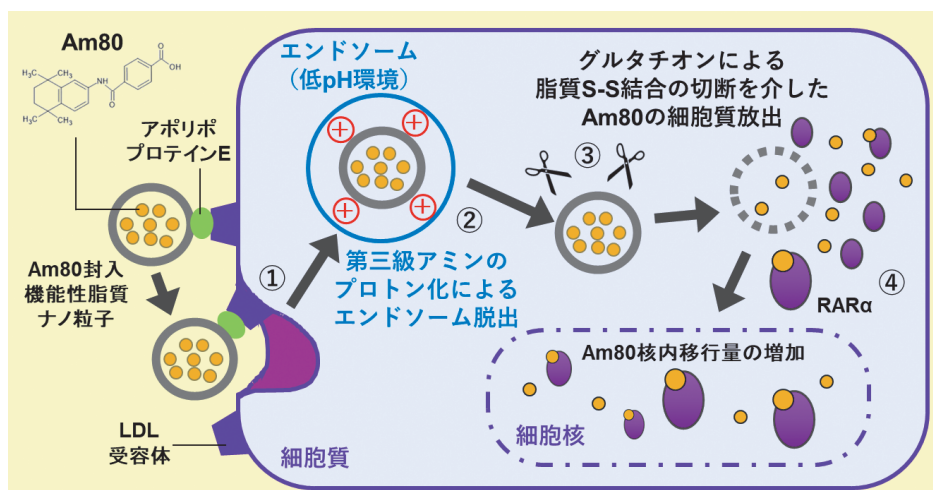
機能性脂質ナノ粒子の表面に、肺の炎症時に増えるアポリポプロテインEという物質が吸着し、さらにそれがLDL受容体に結合することで細胞の中に取り込まれます。

② エンドソームからの脱出

細胞に機能性脂質ナノ粒子が取り込まれ、エンドソームの膜で包まれると、その中は酸性（低pH）になり、薬はそのままでは分解されやすくなります。そこで、酸性に反応してエンドソームから脱出できる工夫である第三級アミンが機能性脂質には組み込まれています。エンドソーム内の酸性条件で第三級アミンがカチオン化すると、イオン濃度が上昇し、その結果、細胞質側から水が流れ込んでエンドソームが膨張します。これにより、脂質ナノ粒子がエンドソームから脱出し、細胞質へ薬物を届けることが可能になります。

③ 細胞質中への薬物放出

エンドソームから脱出した機能性脂質ナノ粒子は、内包する薬物を放出する必要があります。ここで、



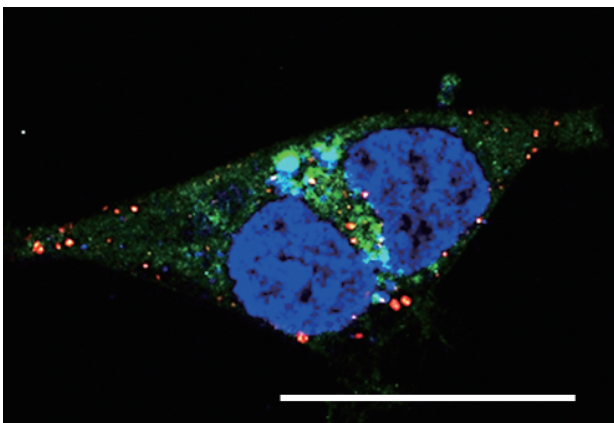
【図7】 Am80封入機能性脂質ナノ粒子の細胞内移行プロセスのイメージ。①Am80を封入した機能性脂質ナノ粒子がアポリポプロテインEとLDL受容体を介して肺胞の細胞に取り込まれます。②細胞に取り込まれた機能性脂質ナノ粒子は、細胞内の袋（エンドソーム）に閉じ込められます。この際、粒子に用いた機能性脂質の構造中に含まれる第三級アミンの働きにより、エンドソームからの脱出が促進され、機能性脂質ナノ粒子が細胞質内へ移行します。③細胞質に存在する還元酵素（グルタチオン）によって、粒子に用いた機能性脂質の構造中のジスルフィド結合（S-S結合）が還元反応により切断されます。これにより機能性脂質ナノ粒子の構造が不安定化し、内部に封入されていたAm80が細胞質中に放出されます。④放出されたAm80が細胞質中のレチノイン酸受容体（RAR）と結合し、最終的に細胞核に到達して遺伝子の転写を促進し、治療効果を発揮します。※本図は、本誌の既報をもとに一部改変して作成した模式図である。

薬物を細胞質中に放出する工夫として、ジスルフィド結合 (S-S 結合) が機能性脂質には組み込まれています。細胞質中の還元酵素 (グルタチオン) によってこの結合が切断されます。その結果、脂質の構造が変化してナノ粒子が不安定になり、薬物が細胞質に放出されるようになっていきます。

④ 生体の仕組みを利用した核内移行

細胞質に放出された Am80 は、レチノイン酸受容体 (RAR) と結合します。これにより RAR の構造が変化し、核の中に移動しやすくなります。核内で RAR はパートナーの RXR と複合体を作り、標的遺伝子の転写を促進することで、最終的に治療効果を発揮します。

筆者らは、【図 7】で示した各プロセス①~④の戦略を一つ一つ実験的に検証しました。その結果、機能性脂質ナノ粒子が仮説通りに細胞内で移行し、薬物を放出して作用することが確認されました。【図 8】の観察結果は、機能性脂質ナノ粒子がエンドソーム内にとどまらず、細胞質へ移行できることを示しています。機能性脂質ナノ粒子からの薬物放出は蛍光色素を用いて評価しました。この検討で用いた蛍光色素は、粒子内で高濃度に存在すると自己消光により蛍光を示しませんが、粒子から放出され溶液中濃度が低下すると蛍光が現れる性質があります。この特性を利用し、溶液中の蛍光強度の変化を測定することで、ナノ粒子からの薬物放出を定量的に評価しました。実験の結果、還元反応が起きない炭素結合 (C-C 結合) を有する脂質で作製した脂質ナノ粒子では、還元剤存在下でも薬物



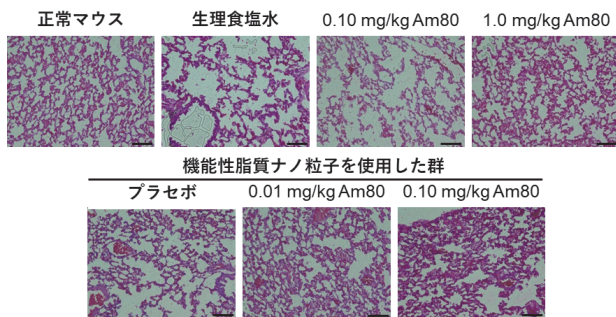
【図 8】 機能性脂質ナノ粒子のエンドソーム脱出の様子⁵⁾。蛍光色素を封入した機能性脂質ナノ粒子を細胞に曝露し、共焦点蛍光顕微鏡で観察しました。細胞核は青色、初期エンドソームは赤色に染色しています。緑色は機能性脂質ナノ粒子に封入した蛍光色素を示しています。初期エンドソーム内に存在する蛍光色素は黄色として観察されます。一方、細胞質中に緑色の蛍光が広がっていることから、機能性脂質ナノ粒子が初期エンドソームから脱出し、細胞質中へ放出されたことがわかります。

放出はほとんど観察されませんでした。一方、ジスルフィド結合 (S-S 結合) を有する機能性脂質ナノ粒子では、還元剤使用時にのみ薬物放出が顕著に起こることが確認されました。この結果は、機能性脂質ナノ粒子内の S-S 結合が還元環境下で切断されることで粒子構造が不安定になり、薬物が効率的に細胞質中に放出されることを示しています。また、Am80 の核内移行に RAR が関係しているか、検討したところ、RAR のサブタイプの 1 つである RAR α をノックダウンした細胞では核内への Am80 移行量が有意に減少しました。この結果から、細胞内に放出された Am80 の核内移行に RAR α が関与していることが考えられます。さらに、細胞核内に移行した Am80 の量を細胞から核を抽出して測定したところ、機能性脂質ナノ粒子に Am80 を封入することで、封入しなかった場合と比較して多くの Am80 が核内に移行していました。

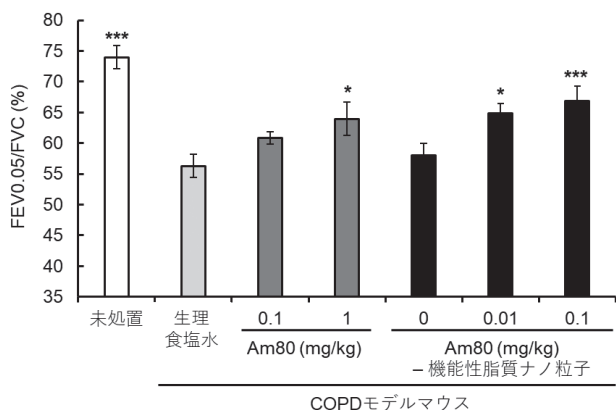
以上の結果から、機能性脂質ナノ粒子は設計した通りに細胞内へ移行し、薬物を効率的に細胞質中へ放出し、RAR の関与により核内の Am80 量を増やすことが示されました。しかし、細胞で上手くいったことが、必ずしも生体内で同じように機能するとは限りません。そこで次に、この DDS 戦略によって実際に動物実験において Am80 の投与量を減らすことが可能かを検討しました。

DDS 戦略による薬物低用量化への挑戦

本検討では、筆者らが独自に開発した自己吸入式経肺投与法を用いて COPD モデルマウスを作製し、従来の条件と比較して投与する薬物量を段階的に減らした条件で治療効果を評価しました。その結果、Am80 を単独で投与した場合と比較して、1/100 という極めて低い投与量においても明確な治療効果が確認されました。この結果は、DDS を活用することで、効率的な薬物治療が可能であることを示しています⁶⁾。HE 染色による組織学的評価の結果、Am80 を単独で投与した場合の 1/100 の投与量においても、破壊されていた肺胞構造が明確に修復されていることが確認されました【図 9】。さらに、組織学的な改善だけでなく、呼吸機能の評価においても、Am80 を封入した機能性脂質ナノ粒子を投与した群で明確な改善が認められました【図 10】。また、免疫染色の結果から、Am80 を封入した機能性脂質ナノ粒子を経肺投与することで、I 型および II 型肺胞上皮細胞が増加し、肺



【図9】 Am80を封入した機能性脂質ナノ粒子の肺胞修復の様子[6の文献から一部改変]。COPDモデルマウスにおいて、自己吸入式経肺投与方法を用いてAm80封入機能性脂質ナノ粒子を投与した際の肺の変化を示しています。正常マウスを除き、すべてCOPDモデルマウスの肺胞組織像です。Free体Am80(1.0 mg/kg)投与、Am80封入機能性脂質ナノ粒子(0.01 mg/kg, 0.10 mg/kg)投与群において肺胞構造の修復が確認されました。特に、封入体ではFree体と比較して1/100の投与量で同程度の肺胞修復効果が認められました。



【図10】 Am80を封入した機能性脂質ナノ粒子の呼吸機能改善効果[6の文献から一部改変]。COPDモデルマウスにおいて、自己吸入式経肺投与方法を用いてAm80封入機能性脂質ナノ粒子を投与した際のマウスの呼吸機能を示しています。Free体Am80(1.0 mg/kg)投与、Am80封入機能性脂質ナノ粒子(0.01 mg/kg, 0.10 mg/kg)投与群において呼吸機能の改善が認められました。特に、封入体ではFree体と比較して1/100の投与量で呼吸機能改善効果が認められました。

胞上皮細胞への分化が誘導されることが明らかになりました。

以上の結果を踏まえ、FDAガイドンスに基づいて再度臨床用量の計算を行いました。その結果、患者を体重60 kgの成人と仮定した場合、必要なAm80の投与量は0.05 mgと算出されました。これはDDSを用いなかった場合に推定された5.0 mgと比較し、1/100まで低減された用量です。この投与量であれば、吸入粉末剤としての製剤化が現実的に可能となります。実際に筆者らは、凍結乾燥法を用い、添加剤としてアミノ酸を使用することで、Am80を封入した機能性脂質ナノ粒子の吸入粉末剤を作製しました。その結果、最終的に臨床用量0.05 mg/vialを満たす吸

入粉末剤の製剤設計に成功しました。

最後に

本稿では、「薬が必要な時に、必要な量を、必要な場所に届ける仕組み」であるDDSに着目し、筆者らが見出した肺胞再生に関わる新たな分子を、どのように治療へとつなげようとしているのか、その考え方を紹介しました。

創薬や薬物治療の研究分野では、病気の原因に作用する有望な分子や薬の候補が数多く見出されています。しかし、それらを実際の治療に用いるためには、「どこに」「どのくらい」「どのように」薬を届けるかという課題を克服する必要があります。薬の効果が十分に発揮されなかったり、全身に分布することで強い副作用が生じたりすれば、薬としての開発は途中で断念せざるを得ません。

DDSは、このような創薬研究と薬物治療をつなぐ課題に取り組む技術です。薬を標的とする組織や細胞に効率よく届けることで、治療効果の最大化と副作用の低減を同時に目指すことができます。また、必要な薬の量を減らせることは、患者さんの負担軽減や医療コストの削減にもつながります。DDSの工夫次第で、これまで十分な治療効果が得られなかった疾患に対しても、新しい治療戦略を提示できる可能性があります。

筆者らの研究室では、「医療ニーズを念頭に、臨床応用を目指し、新しい概念に基づいたDDSを用いて医療貢献する」ことを基本方針とし、本稿で紹介したCOPDなどの難治性肺疾患に加え、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患を対象とした研究を進めています。本稿をきっかけに、科学や薬学、そして薬を通じた医療に興味を持ち、将来その道を志す方がいらっしゃれば、DDSという分野を一つの選択肢として思い出して頂ければ幸いです。

参考文献

- 1) Y. Oiso, T. Akita, D. Kato, C. Yamashita, *Pharmaceutics*, 12, 200 (2020)
- 2) T. Akita, *YAKUGAKU ZASSHI*, 145, 747-763 (2025)
- 3) H. Sakai, M. Horiguchi, C. Ozawa, T. Akita, K. Hirota, K. Shudo, H. Terada, K. Makino, H. Kubo, C. Yamashita, *J. Control. Release.*, 196, 154-160 (2014)
- 4) H. Sakai, M. Horiguchi, T. Akita, C. Ozawa, M. Hirokawa, Y. Oiso, H. Kumagai, Y. Takeda, I. Tachibana, N. Maeda, C. Yamashita, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 361, 501-505 (2017)
- 5) T. Akita, K. Oda, S. Narukawa, Y. Morita, K. Tange, Y. Nakai, C. Yamashita, *Pharmaceutics*, 16, 838 (2023)
- 6) T. Akita, Y. Morita, T. Kawai, K. Oda, K. Tange, Y. Nakai, C. Yamashita, *Pharmaceutics*, 15, 37 (2023)