

Nov.2009

No.2



組織的な大学院教育改革推進プログラム
「薬工融合型ナノメディシン創薬研究者の育成」

News Letter

特集：名工大・名市大合同テクノフェア 2009
「薬工融合型ナノメディシン創薬」シンポジウム
～ ナノ・マイクロ粒子デリバリー ～

名工大・名市大合同テクノフェア 2009
大学院 GP「薬工融合型ナノメディシン創薬」シンポジウム
～ ナノ・マイクロ粒子デリバリー ～

日時：平成21年11月4日（水） 15:30 ～ 17:00

会場：名古屋市中企業振興会館（吹上ホール）2階
第二ファッショ展示場

（〒464-0856 名古屋市千種区吹上2丁目6番3号 TEL：052-735-2111）

挨拶

15:30 ～ 15:40 尾関 哲也（名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授）

講演

座長：尾関 哲也（名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授）

林 秀敏（名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授）

15:40 ～ 16:20 藤 正督（名古屋工業大学 大学院工学研究科 教授）

「薬工を繋ぐ粉体の可能性」

16:20 ～ 17:00 岡本 浩一（名城大学 薬学部 教授）

「多孔性マイクロ粒子による薬物肺内送達」

本シンポジウムを開催するに当たって

名古屋工業大学と名古屋市立大学との間に締結された「相互の連携・協力の推進に関する協定」を受けて、その具体的な取組みとして、それまで名工大学内で開催されていた「名工大テクノフェア」が、昨年、会場を吹上ホールに移し、名工大・名市大合同テクノフェア2008として開催されました。本年も引き続き、名工大・名市大合同テクノフェア2009として開催されます。本テクノフェアは、両大学の有する研究・技術シーズ、連携した研究成果などを外部に向かって広く公開し、産学官の連携を推進することを目的としています。本テクノフェアでは、「産学官連携が創造する未来」をメインテーマに、基調講演、各分野における研究成果の展示、シーズの発表会等が行われます。

また、名工大工学研究科と名市大薬学研究科では、大学院教育での共同の取組みとして、組織的な大学院教育改革推進プログラム「薬工融合型ナノメディシン創薬研究者の育成」が実施されています。これは、名工大工学研究科のナノテクノロジー・マテリアルサイエンス、名市大薬学研究科のライフサイエンス・バイオテクノロジーといった、各々得意とする分野が、単なる連携ではなく、「融合」することによって新たにできる「ナノメディシン創薬」という研究領域で活躍できる人材の育成を目指すものです。

この度、名工大・名市大合同テクノフェア2009の併設行事として、大学院GP「薬工融合型ナノメディシン創薬」シンポジウム～ナノ・マイクロ粒子デリバリー～を企画しました。微粒子設計の研究でご活躍の新進気鋭の先生方に講演して頂きます。工学、薬学、あるいはその「融合」した分野の最先端の研究成果を拝聴できることと思います。多くの方々のご来聴をお待ちしております。



尾関 哲也

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授

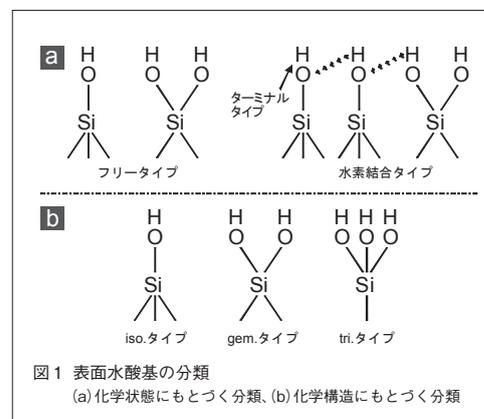
薬工を繋ぐ粉体の可能性

1. はじめに

薬学に関する知識がないうえで、薬工を繋ぐ可能性について結論めいた内容を提示することはできない。まして、「薬工融合型ナノメディシン創薬」～ ナノ・マイクロ粒子デリバリー～という主題の中で何かモデル的事例を示すことも難しい。したがって、ここでは我々の研究やその周辺技術の中から薬学において利用可能だろうと思われる話題を提供したいと思う。

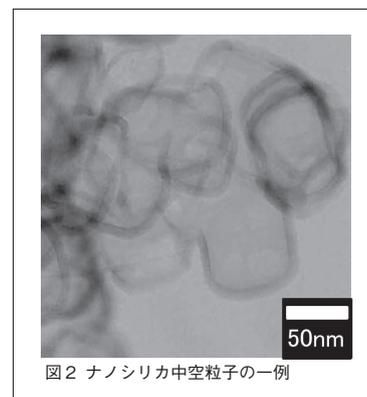
2. 情報提供可能な粒子表面の性状

薬剤のコントロールリリースの一つの方法としては、固体表面への薬剤の制御された吸脱着がある。工学がこの分野に貢献できる一つの可能性としては、吸脱着の強度を決める固体表面の性状コントロールがあるであろう。一例として、薬剤で良く用いられているシリカについての表面性状について説明したい。シリカの表面には表面水酸基が存在する。これらは、図1に示すように化学的存在状態と化学構造に基づく分類がある。吸脱着に関しては前者が重要である。また、タイプに加えてそれらの存在比も吸脱着の性質を左右することとなる。薬学的には無水シリカとして分類されているアエロジル 200（日本アエロジル社製）の表面水酸基密度は約 3nm^{-1} である。このうち、フリータイプは 1nm^{-1} 程度で残りが水素結合タイプとなる。これらの情報は表面設計の基本データとして使うことができる。表面水酸基は各種物質の吸着サイトと成りうるし、あらたな吸着サイト導入のための足場ともなる。したがって、これらデータに基づきその量や質を制御することにより、吸脱着のコントロールが設計可能となる。ここでは詳細を割愛するが、さらに表面水酸基への物理吸着水量、表面構造（細孔構造含む）に関する定量評価情報、これらも絡んだ粒子間付着力についても製剤や製造プロセスへの基礎データとして情報提供である。



3. 使ってもらえそうな粒子

内部に空間を持たない中実粒子に比べ中空粒子は低密度、高比表面積、物質内包能といった中実粒子と異なる種々の特性を有するからである。これらの特性を活かし、中空粒子は軽量材、断熱材、複合材料、色材など幅広い分野で応用されている。また、メソまたはマクロ多孔性中空粒子はカプセル材として使用されている¹⁾。薬剤との関わりでは、ドラッグデリバリーの機能発現や、酵素やプロテインの過敏応答性を保護す



るために用いられている例がある²⁾。近年、ナノサイズでの中空粒子も市販されるようになりミクロンサイズの中空粒子にはない応用に関心があつまっている。当グループで研究を行っているナノ中空シリカ粒子を図1に示す。最近の研究では粒子の形状や中空粒子を形成するシェル構造の制御も可能になりつつある³⁾。これを薬剤の担体やコントロールリリースの場とすることが可能かもしれない。

4. 共通基盤としての粉体成形

粉体成形とは密着不十分な粉体を、所望する形状と構造を持った粘着かつ密着した物体に転換することである。対象は、金属、セラミックス、プラスチック、薬品、食品など多岐に及ぶ。粉体種によって成形法が限定されたり、同じ成形法でも粉体種によって成形挙動が異なったり、成形体に要求される構造や特性も中間品と最終製品ではことなる。さらに成形体に要求される構造は緻密質から多孔質にまで及び、傾斜構造あるいは階層構造が要求されることもある。薬学の場合、薬品錠剤のようにほぼ最終製品となる場合が多くとセラミックスのような工学では焼結工程前の中間品となる場合が多いが、成形技術、成形装置さらには成形体評価法には共通点が多い。薬工のディスカッションの第一歩として相応しい話題であろうと思う。

5. おわりに

ここでは、粉体工学を基本とした材料科学における薬学と工学の融合の可能性についてふれた。薬剤の有機合成に関しては、工学部を卒業した学生が製薬会社に就職していることから明らかのように、すでに融合がすすんでいるといえる分野である。薬のデバイス化に関しては、喘息患者が発作時に薬剤を吸引する補助具の設計は流体力学や機械工学が大きく関われる分野であると思われる。その他にも融合の可能性は高いものと思われる。今後の両分野および両校の融合とその成果に期待したい。

参考文献

- 1) D. Walsh et al., Adv. Materials, 11, 324 (1999).
- 2) F. Caruso et al., Science, 282, 1111 (1998).
- 3) M. Fuji et al., Adv. Powder Tech., 18, 81 (2007).



藤 正督 名古屋工業大学 大学院工学研究科 教授

1991年 東京都立大学大学院 工学研究科修士課程修了
同年 東京都立大学 工学部 工業化学科 助手
2002年 名古屋工業大学セラミックス基盤工学研究センター 助教授
2007年 名古屋工業大学工学研究科 教授
2008年 名古屋工業大学セラミックス基盤工学研究センター 副センター長

多孔性マイクロ粒子による薬物肺内送達

医薬品微粒子は、錠剤などを調製するための中間製品であるばかりでなく、それ自体が最終製品として用いられる場合も多い。医薬品の微細化は、難水溶性薬物の溶解性およびバイオアベイラビリティ改善目的で多用されているが、吸入剤においては直径 $3\mu\text{m}$ 前後の微粒子を用いることで、薬物を肺深部まで送達できる。医薬品の微細化は種々のミルを用いて物理的に可能であるが、当研究室では超臨界二酸化炭素晶析法および急速噴霧凍結乾燥法を新たな機能性微粒子を調製する手法として検討している。ここでは、これらの手法を用いた吸入を目的とした多孔性マイクロ粒子設計について述べる。

超臨界流体を用いた微粒子調製法は、超臨界流体を溶質に対する良溶媒として用いる方法と貧溶媒として用いる方法に大別される。当研究室では、超臨界二酸化炭素を貧溶媒として用い、独自に開発したV字型ノズル付きの晶析カラム内で、インスリンおよびプラスミドDNA (pDNA) の吸入剤を調製してきた。ノズルの一端から超臨界二酸化炭素と補助溶媒であるエタノールの混合流体を流し、他端から薬物水溶液を導入すると、水溶液中に混合流体が浸入すると同時に水が拡散し、溶質の溶解度が低下して微粒子化する。V字型ノズルは作成が困難で、詰まった際の対処にも難があった。最近、より構造の簡単な3-ノズルシステムを考案した。超臨界二酸化炭素、エタノール、水をそれぞれ独立した配管からノズルキャップ内で混合するもので、メンテナンスが容易である。

マンニトールを微粒子担体とした場合、マンニトールの結晶性が強く出て、棒状の微粒子が得られる。担体を乳糖に替え、エタノールの割合を高めたところ、ウニ状の微粒子が得られた。この粒子は多孔性であるため、吸入剤に適していると考えられる。ウニ状乳糖はその針と針の間に微粒子を保持することが可能である。微粉碎したサルブタモール硫酸塩 (SS) と混合したところ、ウニ状乳糖は直径数十 μm の吸入用乳糖に比べより少ない量で多量のSSを保持することができた。また適度な粒子径を持たせることで、喘息治療域である気管支にSSを送達できる可能性が示されている。また、SS単独でもウニ状の微粒子を得ることに成功している。

急速噴霧凍結乾燥法は、薬物水溶液を液体窒素中に噴霧して微細な氷滴とした後、凍結乾燥により微粒子を得る方法である。微細な氷滴が昇華する際空洞を残すので、多孔性微粒子が比較的容易に得られる。マンニトールを担体として、pDNAやsiRNAの微粒子製剤化を行っている。

これらの方法で調製した遺伝子微粒子は溶液製剤に比べて安定で、肺内投与後の遺伝子発現効率も高い。マウスインターフェロン β をコードするpCMV-Mu β の微粒子製剤の肺内投与により、マウス肺転移癌の抑制にも成功している。また、siRNAの微粒子では、ルシフェラーゼ遺伝子を形質転換したマウス肺転移癌中のルシフェラーゼ発現を塩基配列特異的に抑制した。

小動物を用いた吸入実験では、微粒子が肺の深部まで到達したかどうかを確認することが困難である。そこで、微粒子に蛍光色素であるインドシアニングリーンを添加し、その蛍光をI V I S (リアルタイム in vivo イメージングシステム) を用いて定量することで、微粒子送達量の指標とする方法を考案した。I V I Sは体内から発する光を体外で検出、定量できる。遺伝子発現は肺内 ICG 蛍光強度に相関し、微粒子の吸入の程度が遺伝子発現に大きく影響することが確認できている。

以上、当研究室で検討している多孔性マイクロ微粒子は、肺局所疾患治療薬や遺伝子の肺内送達キャリアーとして優れた機能を有している。遺伝子製剤では現在水溶性キトサンをカチオン性ベクターとして用いているが、より高機能のベクターを組み込むことで治療効果の高い吸入用遺伝子製剤を開発できる可能性がある。今後、工学系・医学系グループとの共同研究を進め、ヒトに投与できるの機能性マイクロ粒子の実用化を目指したい。



岡本浩一 名城大学 薬学部 教授

平成 元年 京都大学大学院薬学研究科修了(薬学博士)
平成 元年 アップジョンファーマシューティカルズリミテッド筑波総合研究所研究員
平成 8年 ファルマシア・アップジョン株式会社筑波総合研究所グループリーダー
平成10年 名城大学薬学部製剤学研究室助教授
平成19年 名城大学薬学部薬物動態制御学研究室教授



名古屋市立大学薬学部（田辺通キャンパス）

所在地

〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1

交通案内

【地下鉄】名古屋駅から

桜通線 名古屋駅（野並行）→ 瑞穂区役所駅 約 17 分

【市バス】瑞穂区役所駅（1 番出口）から市バスまたは徒歩を利用

2 番のりば「金山 14 瑞穂運動場東行」→ 約 4 分「市大薬学部」下車、徒歩 1 分
徒歩東へ徒歩で約 15 分

金山駅から

7 番のりば「金山 16 瑞穂運動場東行」→ 約 25 分「市大薬学部」下車、徒歩 1 分

又は 8 番のりば「金山 14 瑞穂運動場東行」→ 約 25 分「市大薬学部」下車、徒歩 1 分



名古屋工業大学

所在地

〒466-8555 名古屋市昭和区御器所町

交通案内

【JR東海】中央本線 鶴舞駅下車（名大病院口から東へ約 400m）

【地下鉄】鶴舞線 鶴舞駅下車（4 番出口から東へ約 500m）

桜通線 吹上駅下車（5 番出口から西へ約 900m）

【市バス】栄 18 名大病院下車（東へ約 200m）

昭和巡回 名大病院下車（東へ約 200m）

※「栄 18」「昭和巡回」は市バスの系統名です。