

患者が手で押さえるだけで薬が放出される新しいドラッグデリバリーシステム

—電気も水も特殊な装置も不要な未来型薬物投与法を目指して—

平成25年3月1日

独立行政法人 物質・材料研究機構

概要

1. 独立行政法人物質・材料研究機構（理事長：潮田 資勝）国際ナノアーキテクトゥクス研究拠点の有賀 克彦主任研究者、川上 亘作MANA 研究者、井澤 浩則 ポスドク研究員（現・国立大学法人鳥取大学助教）らの研究グループは、人が与える力に応答して薬物を放出するゲル¹⁾材料の開発に成功しました。
2. 薬物投与は経口摂取や注射などによるものが一般的ですが、一般的な投与法では副作用や利便性の点で問題となることがあります。刺激応答性ドラッグデリバリーシステム²⁾は、そのような問題を解決する有用な手段ですが、刺激を与えるために特殊な装置が必要となります。
3. 我々は、患者自身が自ら力を加えることで薬物が放出される新しい投薬法を想定したゲル材料を開発しました。このゲルに制吐剤であるオンダンセトロン³⁾を保持させ、患者による指圧を想定した刺激を与えると、それに応じて薬物が放出されることを確認しました。この効果は、少なくとも3日間持続することが分かりました。抗がん剤治療時に吐き気を催している患者が、口から薬物を摂取することは困難です。しかしこの材料を皮下に埋め込めば、それを押したりさすったりするだけで薬物が放出されると期待されます。
4. 本材料は特殊な機械や電気などを必要としないため、実用化されれば、災害のためにライフラインが途絶えた環境や、もともとライフラインが整備されていない発展途上国などでも、利用が可能です。また患者が自分の意思で、どのような環境下にあっても、薬物投与ができます。他にもガンの痛み緩和や花粉症、喘息など、患者の意思で速やかに薬物投与を行いたい状況は多く想定できます。本材料は、利便性に極めて優れた新しい薬物投与形態を提案するものです。
5. ゲルは、藻類などに含まれる天然由来成分であるアルギン酸⁴⁾を、糖類の一種であるシクロデキストリン⁵⁾で架橋⁶⁾することにより作製しました。これらは、いずれも医薬品に既に利用されている材料です。シクロデキストリンがホストとなり、これに薬物がゲストとして取り込まれます。ホスト-ゲスト相互作用の力学刺激による制御は、過去に報告がありません。
6. 今回の成果は、JST-CREST「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出」研究領域（研究総括：入江 正浩）の研究課題「ナノとマクロをつなぐ動的界面ナノテクノロジー」（研究代表者：有賀 克彦）において得られました。
7. 本研究成果は、英国の科学雑誌「Journal of Materials Chemistry B」のオンライン速報版に近く公開されます。

研究の背景

ナノスケールの分子・材料操作は最先端技術によって行われると思われがちですが、我々の日常生活にも浸透しています。ゴムを伸ばしたり、髪の毛をドライヤーで真っ直ぐに伸ばしたりという操作においては、いずれも分子の並び方や分子間相互作用を、手で制御しています。そのような性質を持つ材料を人為的に設計しようという試みが大きな注目を浴びており、引っ張ると色が変わる材料や、いちど切断しても手で修復できる材料などが開発されています。

このような分子操作技術は、医療領域でも利用が期待されます。医薬品の効果を最大限に引き出すべく様々なドラッグデリバリーシステムの研究が活発に行われていますが、光・熱・磁場などに応答する刺激応答性担体は、中でも重要な役割を担っています。しかしながら、このような刺激を与えるためには高額な機器が必要です。人の力を薬物投与のための刺激として利用することができれば、投与のための環境を選びません。医療施設が整っていない発展途上国でも利用が可能です。先の大震災の被災地では薬物投与が困難な状況が生じましたが、人の力はそのような中でも利用することができます。

人の力で薬物投与が制御できるシステムが体内に用意されていれば、患者はいつでもどこでもその効果を享受することができます。本研究では制吐剤をモデルとして用いましたが、抗がん剤治療によって吐き気を催している状況では、薬物を経口摂取することは困難です。従って、水なしで飲む製剤や経口スプレーなどが開発されていますが、皮下に埋め込まれている製剤を押しだけで薬物投与ができれば、患者への負担は大きく改善されます。またガンの痛みに対しては、患者が我慢してしまうことも多いですが、本システムであれば自分の意思で簡単に薬物投与ができます。花粉症や喘息の治療に応用すれば、いつでもどこでも薬物の投与が可能になります。近年は多くの難病が治療可能となりましたが、人類の寿命が延びれば、次はQOL (Quality of life)⁷⁾の改善が大きな課題です。本成果は未来の薬物投与方法を提案するものであり、QOLの改善に大きく貢献することができます。

成果の内容

環状構造を持つ糖類であるシクロデキストリン (CyD) は様々な薬物のホストとして機能し、複合体を形成することが知られています。さらに各薬物との結合定数は、環の大きさに敏感に依存します。我々はアルギン酸を β -CyDで架橋したゲル基材 (CCAL) を設計し、これにゲスト化合物として制吐剤のオンダンセトロン (ODN) と取り込ませました。このホスト-ゲスト相互作用を人の力で制御する概念を図1に示します。外力によって、主鎖のアルギン酸にはそれぞれ異なる方向へのストレスが加わるため、それらを架橋するCyDにも、一時的に僅かな歪みを与えられると考えられます。結果としてホスト-ゲスト相互作用が影響を受け、薬物が放出されます。

ODNの α -CyDおよび β -CyDに対する結合定数は、それぞれ 18.6 M^{-1} 、 339.0 M^{-1} で、1桁以上の開きがあります。従って、CyDの僅かな構造変化は、結合定数に大きな影響を与えます。加圧によってゲルを50%の厚みになるように圧縮したところ、結合定数は半分以下に低下しました。さらに40%の厚みにまで圧縮すると、3分の1となりました。CyDをアルギン酸と1点でのみ結合させたゲル (CGAL) については、加圧による結合定数の低下は認められませんでした。

図2は37°C緩衝液中における、CCALからのODN放出試験の結果です。ODNを含有させたCCALもしくはCGALを、人の手で押す力を模倣して定期的に加圧したところ、CCALについては加圧に応じて薬物を放出することが確認されました。このような挙動は、CGALには認められませんでした。CCALについては、3日間にわたって薬物放出を制御できることが分かりました。

ホスト-ゲスト相互作用は DDS 技術において重要な相互作用のひとつですが、担体分子を適切に設計することによって、それが人の手で与えられるようなマクロな機械力で制御できることが示されました。この発見は製剤設計の新しい方法論の提案で、DDS 戦略の幅を大きく広げるものと期待されます。

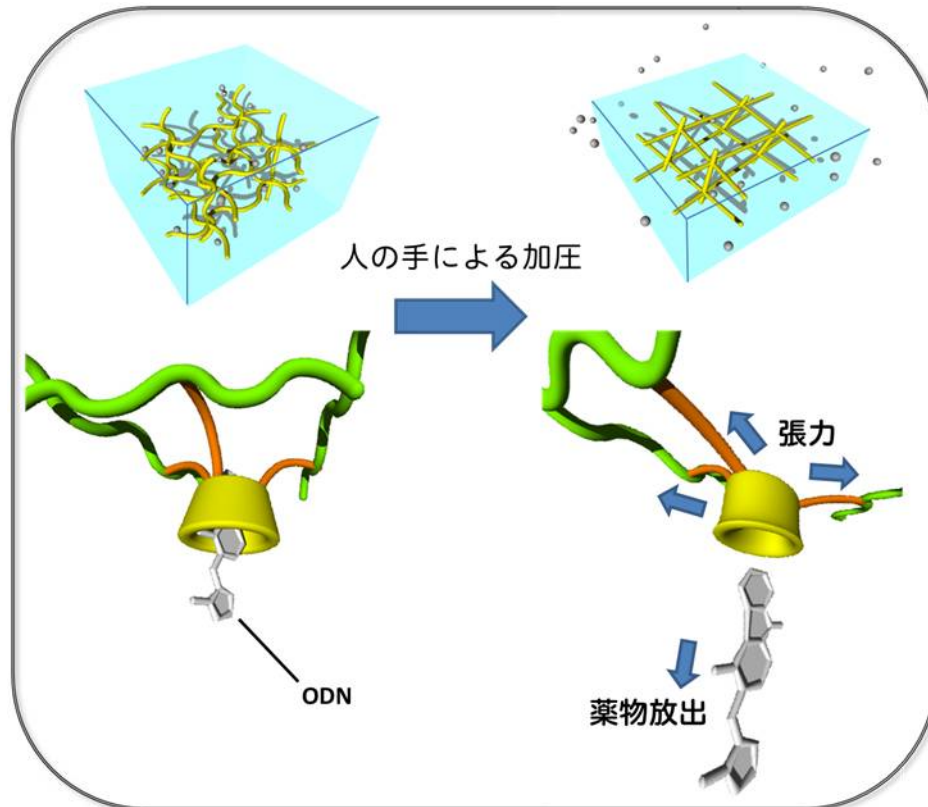


図1 人の力で薬物を放出するドラッグデリバリーシステムの概念図

ゲル材料は天然由来成分であるアルギン酸を主成分とし、これを CyD で架橋している。CyD は、1 分子あたり 3 点でアルギン酸と繋がっている。薬物はホスト-ゲスト相互作用によって CyD 内に包接される。ゲルに外力が加わると、主鎖のアルギン酸にはそれぞれ異なる方向へのストレスが発生し、それらを架橋する CyD にも、一時的に僅かな歪みを与えられる。それによってホスト-ゲスト相互作用の結合定数が低下し、薬物が放出される。なお CyD 1 分子あたり 1 点でアルギン酸と結合したゲルの場合には、加圧に応じた薬物放出は認められない。

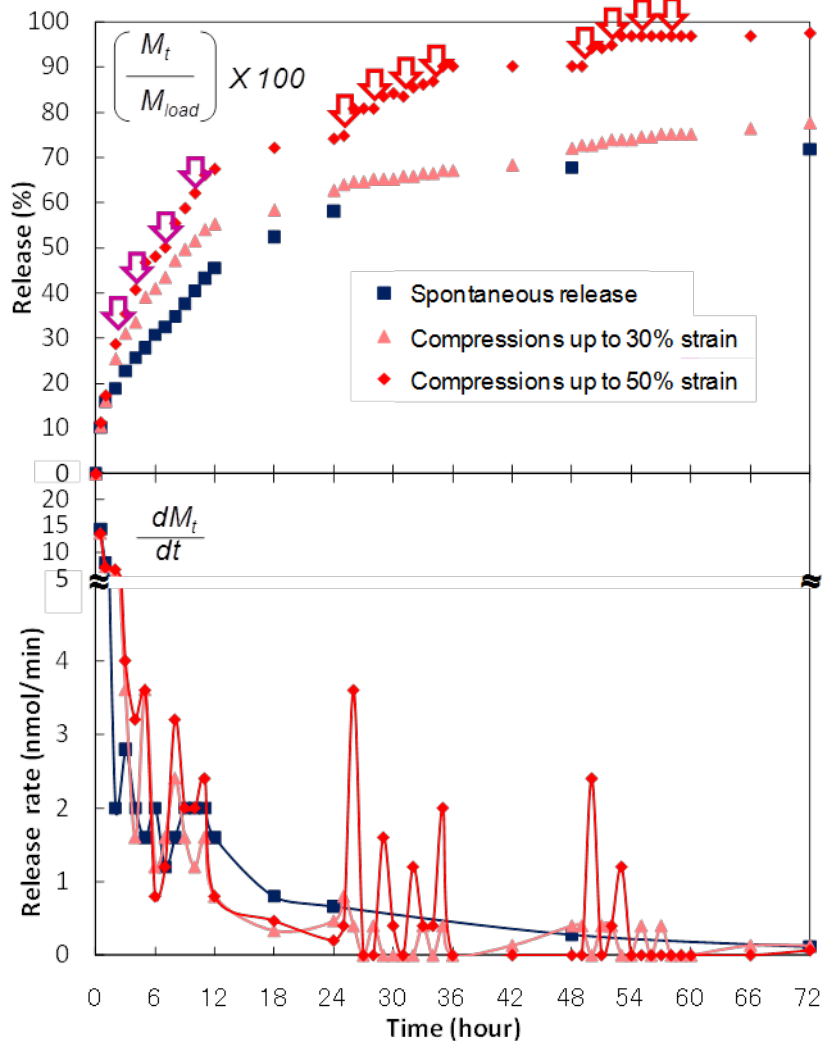


図2 加圧に応じた薬物放出 (37°C、リン酸緩衝液中)

ゲルからの累積薬物放出量 (上) と放出速度 (下)。矢印で示す時間においてゲルを 30% もしくは 50% の厚みにまで圧縮し、それを 5 分間保持した。24 時間以降の圧縮においては、矢印あたり 5 分の間隔を挟んで上記圧縮を 5 回繰り返した。圧縮しない場合の薬物放出挙動も併せて示す。加圧に応じて薬物の放出が起こっており、その効果が 3 日にわたって持続していることが分かる。

波及効果と今後の展開

本研究はまだ基礎段階ですが、患者の QOL を大きく改善する新しい薬物投与方法を提案するものです。材料の性質は、今後ますます改善が期待されます。患者自身の意思によって容易に薬物投与ができる、特殊な機械を必要としないという特長に加え、薬物が常に体内に準備されているという心理的安心感は、病状発症の抑制にも繋がる可能性があります。今後、高齢化社会が進むにつれ、患者にやさしい製剤開発への要求は高まる一方です。最先端機器を利用した切れ味鋭い薬物治療に大きな期待が寄せられる一方で、QOL の向上に貢献する治療法の役割も今後ますます重要になると思われます。

備考

本研究は、文部科学省 WPI (世界トップレベル研究拠点) プログラム、および JST-CREST の援助

を受けて行われました。

掲載論文

題目 : β -Cyclodextrin-crosslinked alginate gel for patient-controlled drug delivery systems: regulation of host-guest interactions with mechanical stimuli

著者 : H. Izawa, K. Kawakami, M. Sumita, Y. Tateyama, J. P Hill , K. Ariga

雑誌 : Journal of Materials Chemistry B (2013) (巻・号・ページは現時点では未定)

用語解説

1) ゲル

一般に多量の液体を含むが、見た目は固形化している材料で、ゼリーやこんにゃくなどが代表的な例。液体の中で、分子等が繋がることによって構造が固定されている。医薬品・医用材料としては、軟膏やコンタクトレンズなどが該当する。

2) ドラッグデリバリーシステム

通常医薬品は、生体に投与されると体全体に広がるため、薬が届いてほしい部位に十分に行き届かなかったり、不必要な部位で副作用を起こしたりすることがある。薬を所望のタイミングで所望の部位に届けるための技術がドラッグデリバリーシステムである。標的部位と親和性を持たせて薬物を集積させる手法や、粒子に内包して薬物を少しずつ放出する手法、さらには人為的に刺激を与えてそれに応じて薬物を放出させる手法など、様々な方法が開発されている。

3) オンダンセトロン

ガンの化学療法による嘔吐の予防及び治療に用いられる薬物。主に予防目的では錠剤もしくはシロップで投与され、症状を止める場合には注射で投与される。

4) アルギン酸

藻類などに含まれる多糖類(高分子化合物)。医薬品添加剤や食品添加剤などによく使われており、高い増粘効果を持つ。生体適合性が高く、創傷被覆材や手術糸などにも用いられる。

5) シクロデキストリン

D-グルコースが環状に結合したオリゴ糖。特にグルコースが6、7、8個結合したものが代表的であり、それぞれ α -、 β -、 γ -シクロデキストリンと呼ばれる。生体への安全性が高く、また内部の空洞に薬物(の一部)を取り込んで溶解度を上げるなどの効果があることから、医薬品添加剤としてよく用いられる。

6) 架橋

高分子化合物を橋架けして結合させる技術の総称。

7) QOL (Quality of life)

患者の生活の質。近年の医療においては、病気やその治療のために不自由な生活や不便な薬物投与を

強いられるのではなく、快適な生活を維持することも重要視されており、そのための議論を行う際にはこの言葉がよく用いられる。

本件に関するお問い合わせ先

(研究内容に関すること)

独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点

MANA 研究者 川上 亘作 (かわかみ こうさく)

E-mail: KAWAKAMI.Kohsaku@nims.go.jp

TEL: 029-860-4424

(報道担当)

独立行政法人物質・材料研究機構

企画部門 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL: 029-859-2026、FAX: 029-859-2017