資料2－1

# 平成１６年度府省「連携プロジェクト」
# フォローアップ

# ナノバイオニック産業
# ナノＤＤＳ

平成17年3月30日

# 難治性疾患や遺伝子治療のための革新的キャリア材料の開発等

革新的ナノ薬物送達システム（DDS)のための担体材料開発
【文部科学省（物質・材料研究機構）】

研究期間：平成16年度～平成20年度
予　算　額：3.0億(16年)、3.0億(17年)
※予算額は、物質・材料研究機構に対する運営費交付金

研究目的：
ナノテクノロジーと無機・高分子材料技術を融合して、難治性疾患・生活習慣病・遺伝子疾患に対して高薬効・低副作用を示す革新的なナノ薬物送達システムのための担体材料を開発する。

実施体制：
①物質・材料研究機構　生体材料研究センター　田中　順三　センター長
②東京大学大学院工学研究科　片岡　一則　教授
③京都大学大学院薬学研究科　橋田　充　教授

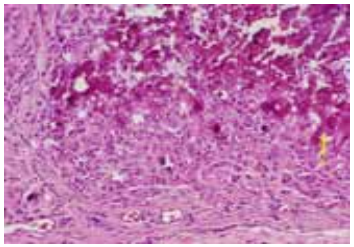
研究成果：
1.生体親和性セラミックスのナノ結晶表面・界面処理によってタンパク製剤担持量を飛躍的に高め、インスリン等の長期徐放化（1週間）に成功した。その結果、糖尿病ラットの血糖値を長時間低く抑えることが確認できた。
2.ガン細胞に対して標的指向性をもつ葉酸結合ミセルを合成し、そのミセルが試験管内でガン細胞に特異的に強い毒性を示すことを実証した。
3.内動態解析を行うための担体材料として、肝細胞選択的送達機能を示す糖修飾リポソームを開発した。

今後の計画：
1.タンパク担持セラミックスの生体内反応・ナノ徐放プロセスを詳細に制御し、2週間以上の超徐放性製剤の実現を目指す。
2.葉酸を結合した高分子ミセルの体内動態を解明し、ガン細胞に対する標的指向性の高効率化を図る。
3.肝細胞選択的送達機能を示す糖修飾リポソームを用いてナノイメージング評価方法を開発する。

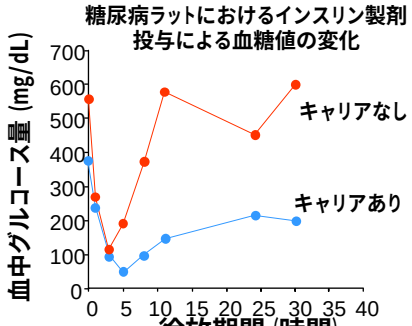
研究概要：

## 1.長期徐放化セラミックス材料の開発（物質・材料研究開発機構）

生体内で分解され、分解生成物に毒性がなく、タンパク質との吸着特性に優れている多孔質セラミックスを開発する。

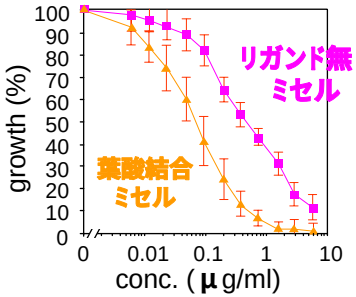


セラミックス系タンパク製剤
動物実験の結果、炎症反応がなく、2週間で材料が生体に吸収された。




インスリンの徐放性試験

## 2．積極的な標的指向性を付与した高分子ナノ粒子の開発（東大）

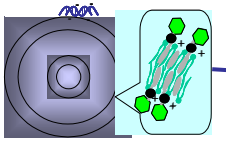



葉酸リガンド導入高分子ミセル
ガン細胞に対する選択的な毒性を証明。

薬剤・遺伝子の機能発現の時空間制御を可能にする高分子ナノ粒子の材料設計を行う。

## 3．ナノイメージングによる担体材料の性能評価（京大）

バイオシミュレーション理論に基づく動態制御理論を構築し、ナノ粒子の体内動態解析を行い、材料設計にフィードバックする。



糖修飾リポソーム

標的細胞特異的送達
肝臓特異的送達可能な糖修飾リポソームを開発した。

○ガン等治療のためのDDS

○ siRNAデリバリーのためのDDS

○難治性疾患や遺伝子治療のための革新的キャリア材料の開発

研究期間：平成１４～１６年度
平成１４年度：58百万円
平成１５年度：72百万円
平成１６年度：35百万円

厚生労働省「萌芽的先端医療技術推進研究事業：ナノメディシン分野」研究課題名　「ナノテクノロジーを用いた新規ＤＤＳ製剤の研究開発」

研究目的：

副作用軽減・効果持続・利便性の向上ために、新しいＤＤＳ（ドラッグ・デリバリー・システム）としてターゲットと徐放の両性質をもつ製剤を開発して、医療に貢献することを目的とする。

実施体制：

東京慈恵会医科大学ＤＤＳ研究所所長水島裕をリーダーとして、製薬企業とも共同で研究を推進する。

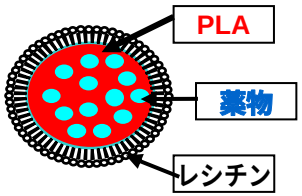
研究成果：

病巣や新生血管などの薬物が到達するべき部位にナノ粒子（２００nm程度）が集積することを見出し、薬物（ステロイドやｓｉＲＮＡなど）を包含するナノ粒子製剤を作製した。製剤素材を選択することによって様々な徐放性製剤の作製が可能となっている。**現段階で1回の投与で1週間以上効果が持続する製剤の作製にも成功している。**これらの成果については特許申請を行なっている。ほぼ最終的な製剤作製法に成功したところである。また、静脈内投与ばかりでなく、皮下投与や経皮吸収用などについても、ナノ粒子化製剤の開発を推進し、目処が立ちつつある。

今後の計画：

現製剤の最終的な製剤作製方法を確立し、製薬企業との共同開発へ向けて準備を進めて、実用化を目指す。

研究概要：




①右に示したレシチンで被覆した直径約２００nmのナノ粒子を基本にした製剤を開発した。本研究においてはステロイドとプロスタグランジンについて検討した。

②ナノメーターレベルの大きさの微細な徐放性沈殿製剤作製を試み、現段階までに生理活性を有するたんぱく医薬について検討を行った。

③骨と同じ成分の多孔性ハイドロキシアパタイトを材料にして薬物を封入した超徐放性の製剤を作製した。

④上記それぞれの製剤の有効性・徐放性・作用の持続について実験的に明らかにしてきている。

○量子ドットを用いたＤＤＳ

○局所光化学反応等物理的反応を利用した疾患部位選択DDS

厚生労働省「萌芽的先端医療技術推進研究事業：ナノメディシン分野」

研究課題名　「半導体ナノ粒子によるＤＤＳ」

研究期間：平成１４～１６年度

平成１４年度：102百万円

平成１５年度：112百万円

平成１６年度：100百万円

研究目的：

薬物1分子の大きさと同じ程度の蛍光半導体粒子を用い、結合した薬物を体内の特定の場所に伝達すると同時に、その体内動態を観るシステムを開発する。それにより、薬物副作用の無い安全な薬物療法を確立する。

実施体制：プロジェクトリーダー　山本健二（国際医療センタ）

実施機関、がんセンター、循環器病センター、東京大学等

研究成果：

細胞･生物に毒性の無い安全な半導体ナノ粒子を開発した。その得られたナノ粒子に高血圧薬を結合させ高血圧ラットの治療に成功したと同時に、薬物動態を観察するこも可能となった。また細胞レベルでは核に効率よく伝達するシステムを開発した。

今後の計画：

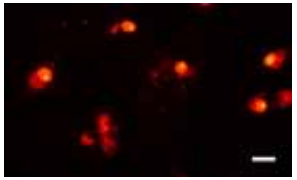
ナノ粒子の表面加工の検討を行い、蛋白や薬物に結合が容易で、安全性の高いドラッグキャリアーとしてのナノ粒子の開発を行い、動物の安全性確認を更に十分行い、がん、糖尿病、自己免疫疾患に関わる薬物のピンポイント伝達を行うと同時に、その体内動態を更に詳しく解析できるシステムを構築する

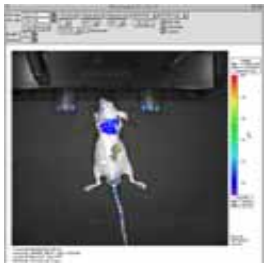
研究概要：

生物･医療に安全に利用できる半導体ナノ粒子を開発し、その成果を用いて薬物に結合しピンポイントに体内の臓器、その細胞さらにその細胞小器官に伝達するシステムを構築する。

また薬物の体内動態を観察し個体レベルでの動態の違いを観ることにより安全安心な薬剤治療法の開発を行う。

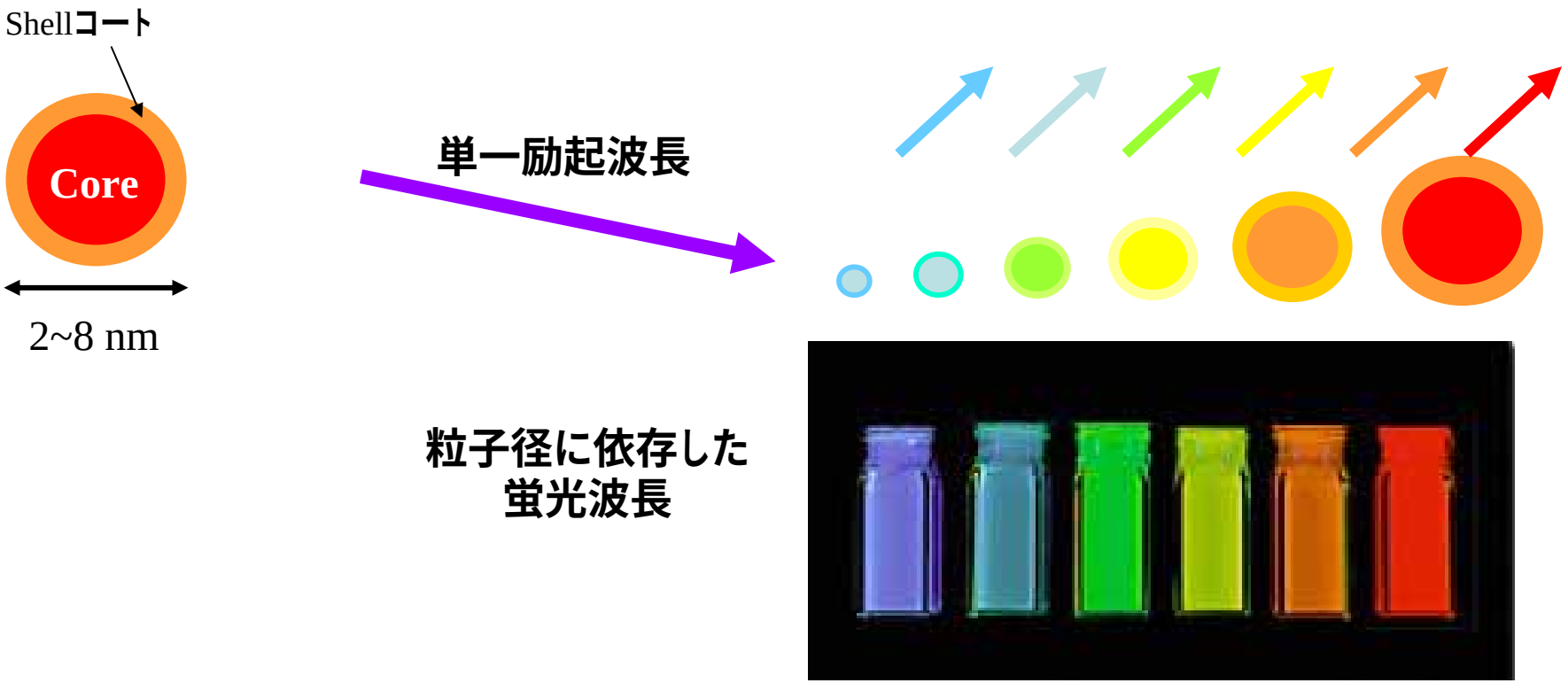
細胞核内伝達に成功。降圧剤動物実験に成功。





# 量子ドット(Quantum Dot)とは･･･

･半導体や金属、シリコンなど原子$10^2$-$10^3$個ほどからなる直径数nmの超微粒子で、量子効果により極めて強い蛍光を発する。
･蛍光波長は粒子径に依存し、小さいものほど短波長の蛍光を発する。
･励起波長を選ばず、蛍光波長より短波長ならば励起が可能である。
･高輝度かつ耐光性に優れ、1時間以上にわたり安定に蛍光を発する。
･体外から動態を観測できる



# 食品機能性成分送達システム

「生物機能の革新的利用のためのナノテクノロジー・材料技術の開発」 食品機能性成分送達システムの構築

農林水産省、(独) 食品総合研究所

研究期間：平成１４～１８年度

各年度予算額：

平成１４年度　２億円の内数

平成１５年度　２億円の内数

平成１６年度　２億円の内数

実施体制：

推進リーダー兼チームリーダー

(独) 食品総合研究所食品工学部長

中嶋　光敏

研究目的：

食物アレルギーの予防・治療機能を有する成分をマイクロ／ナノカプセル化することにより、活性を維持したまま高効率に体内に送達するシステムを開発する。

研究成果：

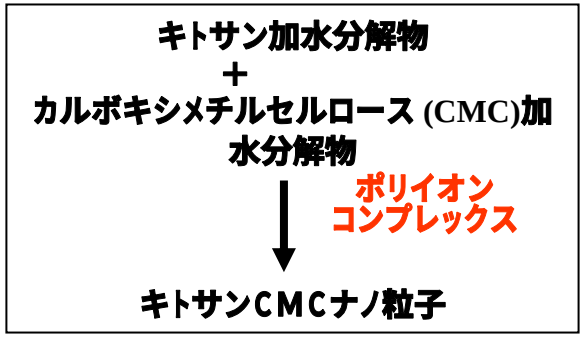
抗アレルギー性成分をナノカプセル化するために、食品成分によるナノ粒子を作製し、この粒子が色素 (Texas Red) やDNA断片等を高効率に内包することを明らかにした。具体的には、キトサン－固定化キトサナーゼ水解物とカルボキシメチルセルロース (ＣＭＣ) －セルラーゼ水解物の混合することで、自己組織化により粒経約200nmのナノ粒子を作製した。

今後の計画：

作製したキトサン－ＣＭＣ両水解物からなるナノ粒子に抗アレルギー性食品素材等を内包し、アレルギー動物モデルを用いてその有効性を明らかにする。

研究概要：

**食品成分によるナノ粒子作製**




このナノ粒子に抗アレルギー性食品素材等を内包し、有効性を検討。

# ナノカプセル型人工酸素運搬体の開発

ナノカプセル型人工酸素運搬体製造プロジェクト
①ヒトヘモグロビン利用ナノカプセル型人工酸素運搬体の製造技術の開発、②製剤の特性試験及び非臨床試験による安全性などの評価、③虚血性疾患等に対する酸素供給による治療法の有効性評価、④遺伝子組み換えヘモグロビン大量製造法並びに製剤化技術の基礎検討
NEDO技術開発機構

研究目的：
現行の輸血用血液製剤は過誤輸血やウイルス感染のリスク有り。また、有効期間の関係上、緊急時や大規模災害発生時の輸血対応が困難。そのため、長期保存が可能で、血液型を問わずに使用可能、かつ、ウイルス感染の心配のない人工酸素運搬体製剤の製造技術を平成１７年度末までに開発する。

研究成果：
ヘモグロビンのウィルス不活性技術、長期保存の為の脱酸素化技術を確立し、治験薬GMP設備を完成した。虚血性疾患等に対する治療法の有効性評価として、脳梗塞・心筋梗塞等のモデルにおける有効性の確認を行った。遺伝子組み換えヒトヘモグロビン高発現株を取得し、パイロットスケールでの生産条件を確立した 。

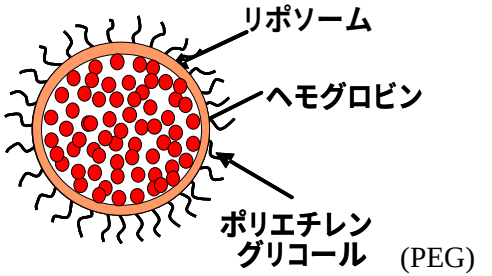
今後の計画：
臨床試験開始に必要な安全性試験、有効性試験等を完了するとともに、治験薬の製造準備を行う。虚血性疾患等に対する治療法の有効性評価として、脳梗塞・心筋梗塞等のモデルにおいて投与量・タイミング等の臨床条件の検討を行う。

研究期間　平成15～17年度
各年度予算額　4.2億円（H15）
3.8億円（H16）　3.4億円（H17）

委託先：テルモ（株）

（共同研究先：北海道大学、東海大学、国立循環器病センター研究所等）

研究概要：
ナノカプセル型人工酸素運搬体に関して臨床応用可能な製剤を製造する技術を開発する。さらに、ナノカプセル型人工酸素運搬体を用いて虚血性疾患等に対する酸素供給による治療法に関して、動物実験を実施して有効性の評価を行う。

**ナノカプセル型人工酸素運搬体**

・ナノカプセル化、ＰＥＧ修飾によるステルス化等は日本独自の技術（基本特許も日本が保有）
・保存期間は、２年以上
・直径は、約200ナノメートル