Overview

ゲノム情報をもとにした医薬品開発における DDS の対応

特集 ゲノム創薬と DDS

小川 泰亮*

Contribution of DDS to developing the discovered-drugs based on the genomic sciences

The advent of genomic sciences has led to a new concept of drug discovery. Genomics-derived drugs from the new concept consist of DNA-related drugs, protein drugs and small molecule drugs that react with a target gene or protein. Some of these therapeutic agents have been promoted to the human clinical stage. However, it is not easy to obtain efficacy through a conventional delivery technologies. A delivery system, aka "vector", is necessary for efficient delivery of the DNA-related drugs such as genes, antisense compounds and ribozymes. In addition, new delivery systems are required for the practical use of therapeutic protein drugs. New delivery systems will be necessary for other genomics-derived compounds such as peptides. As indicated above, new delivery systems will certainly play an important role in the future development of the new drugs. This review will summarize the importance and contribution of DDS to genomics-based medicine.

Yasuaki Ogawa*

key words : *genomics-derived drug, non-viral vector for DNA-related drug, hybrid-protein drug, controlled release, targeting*

今年の1月下旬、ヒトゲノム・データベースに関する最大の研究ベンチャー、セレーラ社のクレイグ・ベンター社長が突然辞任した。国際ヒトゲノム配列コンソーシアムが、ヒトゲノムデータは人類の共有財産としてデータベースの公開に踏み切ったこと、さらにはヒトゲノムの塩基配列の解読のみでは特許として成立しないとの国際的合意からヒトゲノム配列情報に基づく特許戦略の限界が認識されたことなどから、企業としての成長が望めないと判断したものと考えられる。このことは、ゲノム配列の時代の終焉と、すでに5年以上も前から一部の識者によって指摘されてきたことではあるが、その情報に基づく薬への挑戦、いわゆる“ゲノム創薬”が真の研究対象であることを明確に意味している。すでに外国のゲノム配列をもとに立ち上げたベンチャーは、表1に示すように、その情報を利用する創薬にシフトしてきている。セレーラ社も同様の道を採用することになったことが、ベンター社長の辞任の一

因ともいわれている。ゲノム配列の解析では、確かに日本は遅れをとったが、この情報を利用し、医療に直接役立てようとするゲノム創薬研究のスタートは、これからが本番である。

ヒトゲノムの全塩基配列が決定されたことによって、創薬研究のパラダイムは大きくシフトした。ゲノム科学の進展により、創薬は、より戦略的で科学的かつ理論的な研究開発作業となり、新薬開発に成功する確率の上昇と開発期間の短縮化が可能となった。2010年以降は、ゲノム情報をもとにトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析、パスウェイ解析などを利用して創製・開発された薬の時代になるといわれている。すなわち、① 遺伝子治療における遺伝子あるいは異常な遺伝子からの蛋白合成を排除するアンチセンスおよびリボザイムなどのDNAあるいはRNAに関連する薬物、② ゲノム情報から与えられた機能未知蛋白の解析による蛋白性薬物、さらには③ 疾患に関与する遺伝子あるいは蛋白の活性を賦活あるいは阻害する低分子薬物が具体的にはあげられる。

* Institute of Medical Science, St. Marianna University, School of Medicine 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

表 1 ゲノムベンチャーの薬物の開発状況

ベンチャー企業	研究対象	開発中の薬物
ヒューマンゲノムサイエンス	抗体および蛋白性薬物	Repifermin(ケラチノサイト成長因子)
		B リンパ球刺激因子
		Microstipen(骨髄前駆細胞阻害因子)
		Albuferon(アルブミンと IFN α の融合蛋白)
ミレニアムファーマシューティカル	抗体および低分子薬物	LymphoStat-B(ヒト抗体)
		Camath(ヒト抗体)
		LPD-02(潰瘍性大腸炎)
ハイセック	抗体および蛋白性薬物	LPD-01(虚血後再灌流に伴う疾患)
インサイト・ジェノミクス	抗体	
セララ・ジェノミクス	抗体および癌ワクチン	

遺伝子関連, 蛋白関連, 低分子関連, それぞれに関して薬物の創製が行われ, いわゆるゲノム創薬の時代が到来すると考えられている. ここでは, その三つのゲノム創薬と DDS との関連について考察することにした.

DNA あるいは RNA 関連ゲノム創薬と DDS

数年前まで遺伝子治療は, 遺伝子欠損の補充として治療が試みられてきたが, 最近では, 癌あるいは脚の切断などの難治性疾患に関しても遺伝子レベルで検討されている. たとえば p53 修復遺伝子などによる治療, あるいは HGF(hepatocyte growth factor)発現遺伝子などを利用した血管新生による治療が試みられている. 一方, ゲノム創薬の観点からは, 病態と正常組織間の遺伝子発現を比較するトランスクリプトーム解析などによって疾患関連遺伝子を特定し, それに対するアンチセンスあるいはリボザイムが研究開発され, その治療が検討されている. 臨床試験が実施されているアンチセンス, あるいはリボザイムの一部を表 2 に示す. 多くの臨床試験が実施され, すでにエイズ患者のサイトメガロウイルス性網膜炎の治療用に, 米国において実用化されたアンチセンス(vitravene)もある. 表から明らかなように, 疾患遺伝子関連の探索とそれを抑制する DNA あるいは RNA 関連物質(遺伝子関連物質)が治療に確実に応用されつつある. 遺伝子あるいはアンチセンス, リボザイムを用いた薬物療法においては, それらの遺伝子関連物質は, 少なくとも標的細胞内に

導入されなければその作用を発揮しないという問題がある. すなわち, 薬物デリバリーとして二つの克服すべき問題, “標的化”と“細胞内導入”が存在する.

この問題を克服するために, 最近, 遺伝子選択性機能(センサー機能)をもつリボザイムが研究された^{1~3)}. リボザイムは 2 量体を形成したときに強い活性をもつことが見出され, 多比良らは, 低分子量 2 量体 RNA リボザイムをマキシザイムと命名した. 興味あることは, ヘテロ 2 量体もリボザイム活性をもつことである. このヘテロ 2 量体を用いて, 二つの遺伝子からなるキメラ遺伝子に対してのみ活性を有するリボザイムを見出した. 生体に対して好ましくない作用がキメラ遺伝子にあるとすれば, このヘテロ 2 量体は特有のセンサー機能をもつことになる. たとえば, 慢性骨髄白血病(CML)においては二つの遺伝子, *BCR* と *ABL* のキメラ mRNA のみが悪性であり, それぞれの RNA リボザイムを組み合わせたヘテロリボザイムはキメラ遺伝子のみを切断し, 有用な *BCR* あるいは *ABL* 単独の遺伝子にはまったく作用しなかった. また, CML 細胞をマキシザイムで処理後マウスに静脈内投与したマウスは正常に生存したが, 無処理の細胞を投与したマウスは投与後 13 週で全例死亡した¹⁾という画期的な成果が報告された.

上述のセンサー機能付与リボザイムは, 標的細胞以外に分布しても作用を示さないので, 多量に連続投与することで治療は可能かもしれないが, 治療効率は非常に低いと考えられる. 細胞内への DNA 関

表 2 開発中の代表的なアンチセンスおよびリボザイム

コード名	開発企業	臨床段階	対象疾患
Vitravene	アイシス	発 売	ウイルス性網膜炎
ISIS 3521	アイシス	Phase III	肺癌
Genasense	ジェンタ	Phase III	リンパ性白血病
ISIS 2302	アイシス	Phase III	クローン病
ISIS 14803	アイシス	Phase II	C 型肝炎
ISIS 5132	アイシス	Phase II	卵巣癌
ISIS 104838	アイシス	Phase II	関節リウマチ
Resten-NG	アビバイオ	Phase II	冠動脈疾患
Oncomyc-NG	アビバイオ	Phase II	癌
EPI 2010	エビジェネシス	Phase II	喘息
Genasense	ジェンタ	Phase II	骨髄性白血病
GEM 231	ハイブリドン	Phase II	癌
GEM 92	ハイブリドン	Phase II	HIV
MG 98	メチルジーン	Phase II	癌
Angiozyme	リボザイムファーマ	Phase II	癌
Heptazyme	リボザイムファーマ	Phase II	C 型肝炎

連物質の導入には、ベクターとよばれるデリバリーシステムがないとその効率は非常に低く、効率的なベクターの開発は DDS 研究の大きな柱の一つとなっている⁹⁾。研究されているベクターには、ウイルス性と非ウイルス性がある。ウイルスベクターは、増殖能を欠いたウイルスのシーケンスに治療遺伝子を置換したもので、多くの遺伝子治療においては、ウイルスがベクターとして使用されてきた。しかし、1999 年秋、米国においてウイルスベクターを用いた遺伝子治療の Phase I 試験でボランティアの死亡例が報告された。その原因は、ウイルスベクターに対する免疫反応に基づく可能性があり、非ウイルスベクターの開発に期待が寄せられている。

非ウイルスベクターは種々のアイデアのもとに研究はされているが、現状では導入効率がよく組織選択性のあるベクターは開発されていない。まず、物理的方法として Gene-gun とよばれる遺伝子銃が開発された⁵⁾。この方法では、遺伝子関連物質を金粒子表面に付着させて、圧縮ヘリウムガスを利用して標的組織内に放射する。また、遺伝子関連物質を組織近傍に投与し、その近傍に高電圧をかけるエレクトロポレーションも検討された⁶⁾。いずれも導入率は数百倍に増大したが、このような物理的方法は生体に対する損傷も大きく、好ましくないといわれている。Felgner ら⁷⁾により、カチオン性脂質のリポフェクチンを添加したりポソームを用いると導入効

率が高まったと報告されて以来、カチオン性脂質を用いた検討が多い。代表的な脂質はリポフェクチンのほか、DOTMA (dioleoyloxy-propyl-trimethyl ammonium chloride)、DODAC (dioleoyl-dimethyl ammonium chloride)、DC-Chol (dimethylamino-ethane-carbamoyl-cholesterol)、トランスフェクタムなどがある⁸⁾。遺伝子関連物質は、ポリアニオンであるので種々のポリカチオンとの複合体なども利用されている⁸⁾。そのほかポリシアノアクリレートナノ粒子、高分子ミセルの利用などが検討された。いずれも導入効率は若干高まったが、組織選択性は考慮されていないのが現状である。

蛋白性薬物と DDS

ゲノムの情報から疾患遺伝子が確認され、それによって生成される未知の蛋白の機能が明らかになり、それが疾患治療に有効な機能であるとなれば新しい薬物の発明となる。逆に、プロテオーム解析などから疾患に関連して発現する蛋白を突き止め、この蛋白の作用を阻害する物質が見出せばそこに新しい薬物が誕生する。こうして、蛋白質を核としたゲノム創薬が研究されてきている。現在までに、ゲノム情報に基づいて多くの蛋白性薬物が発見あるいは発明されている。これまで実用化された主な遺伝子組換え蛋白性薬物を表 3 に示す。しかし蛋白は、

一般的に生体内では不安定で生体からの消失が速く、薬理活性を得るには連続投与が必要とされる。蛋白は消化管などからは吸収されないため、注射による連続投与が薬理効果を得る一般的な方法となっているが、この投与方法は好ましいものではなく、いくつかの DDS が検討されている。

まず、連続投与を避けるために、持続放出制御システムを作成することが考えられる。ヒト成長ホルモン(hGH)を内封したポリ乳酸・グリコール酸(PLGA)のマイクロカプセルが検討され⁹⁻¹¹⁾、実際の治療の場に提供された。1回の投与で2週~4週間にわたり hGH が徐放され、水溶液の連日注射投与と同等の治療効果を示した。しかし、投与2日までに30%ほどの薬物が放出される初期過剰放出が認められ、効率としては好ましいとは必ずしもいえない。最近、この投与初期過剰放出を避ける方法がインスリンを用いて報告された^{12,13)}。溶媒除去法でマイクロカプセルを調製するときに、PLGA と酸化亜鉛を溶解した油相中にわずかの水溶性物質(グリセリンなど)を加えて、インスリンを油相中に可溶化したのち脱溶媒処理を行い、マイクロカプセルを調製すると、初期過剰放出はまったくみられなかった。あらゆる蛋白性薬物に適用できれば画期的である。

さらに作用を持続させるために、蛋白性薬物に水溶性高分子、あるいは水に親和性のある脂質などによる修飾が研究されている。特にポリエチレングリコール(PEG)の修飾が盛んである。Abuchowski らによって、アルブミン、カタラーゼに PEG を結合させたハイブリッド蛋白の機能が報告された^{14,15)}。このハイブリッド蛋白は、血液中からの消失が遅くなり、活性が持続し、しかも免疫原性が低下した。その後、蛋白性薬物を PEG 修飾する研究が盛んに行われ、Pegylation という新語も生まれた。PEG 修飾されたアデノシンデアミナーゼ(ADA)、L-アスパラギナーゼ、インターフェロン- α (IFN α)、G-CSF などが実用化された。特に IFN α は、C 型肝炎の治療に IFN α 単独よりも高い有効性を発揮した¹⁶⁾。蛋白性薬物の Pegylation においては、PEG の分子量が大きくなるほど血中滞留性は高まるが、活性は低下する。また、修飾率(蛋白1分子に対する PEG のモル比)が高まるほど活性は低下する。多くは PEG-

表 3 実用化されたヒト型遺伝子組換え蛋白性医薬品

薬物名	適応症
ヒトインスリン	糖尿病
ヒト成長ホルモン	小人症
ヒトインスリン様成長因子	小人症
エリスロポエチン	腎性貧血
顆粒球コロニー刺激因子	好中球減少症
インターフェロン- α	C 型肝炎
インターフェロン- β	悪性黒色腫
インターロイキン-2	血管肉腫
組織プラスミノゲン活性化因子	急性心筋梗塞
心房性ナトリウム利尿ペプチド	急性心不全
血液凝固第Ⅷ因子	血友病
繊維芽細胞成長因子	褥そう

5000 が利用されている。

また、糖鎖による修飾も研究された。この場合は血中滞留性の増大ではなく、糖リセプターを利用した特定の細胞への標的化 DDS として成功している。グルコセレブロキシダーゼ欠損症(ゴーシェ病)の治療にグルコセレブロキシダーゼをそのまま投与しても効果は得られなかった。この酵素の活性部位であるマクロファージへの到達性を高めることを目的に、マンノース残基を末端にもたせるように修飾した。末端がマンノースとなる糖鎖を修飾したグルコセレブロキシダーゼは臨床試験で有効性が実証され¹⁷⁾、ゴーシェ病の治療薬として世界各地で用いられている。Inoue らは、SOD(superoxide dismutase)にアルブミンを結合させ、これを炎症モデル動物に投与すると、pH が低下している炎症部位へ集積することを見出した¹⁸⁾。さらに、SOD に脂溶性のレシチンを結合させ、細胞内への移行性を高めた研究が報告された¹⁹⁻²¹⁾。本来、非分泌型の蛋白である SOD は、細胞内においてより活性が高まると考えられる。レシチン化することによって SOD に細胞親和性が付加され、細胞内への移行性も高まると同時に、血中での滞留性も高まった。レシチン化 SOD をマウスに前投与することによって、腫瘍細胞の着床を防止でき、癌の転移抑制効果として評価されている¹⁹⁾。

蛋白をそのまま医薬品として適用するのは、製剤化にさまざまな困難がつきまとう。その一つの解決策に、ハイブリッド化が研究されてきた。現状では PEG 化が先行している。

蛋白性薬物の投与方法は注射に限られているが、非侵襲的方法も検討されている。インスリンなどを用いて、経口投与、経粘膜投与、イオントフォレシスを用いた経皮投与、経肺投与などが検討されている。なかでも経肺投与は、最も期待が持たれている。蛋白性薬物を経肺投与する場合、水溶液では安定性確保の困難さがある。また粉末投与の場合は、一定の大きさの粒子に調製することの困難さがある。最近、これらの問題を解決する方法として、エタノール中に懸濁して投与する方法が提案された²²⁾。興味ある方法である。

以上のように、蛋白性薬物に関しては、多くのシステムが研究され、実用化されている。

低分子薬物と DDS

ゲノム情報から低分子薬物を創製する方法は、上述のトランスクリプトーム解析、プロテオーム解析、パスウェイ解析などを利用する。具体的な方法は、新薬の発明に大きな比重を置いている製薬会社によって独自の方法が考えられ、多くは開示されていない。

トランスクリプトーム解析を利用した例として、気道過敏性モデルマウスと正常のマウスの肺、気管支の遺伝子を比較して、モデルマウスに特異的に発現亢進している遺伝子として *gob-5* 遺伝子が同定された²³⁾。マウスの *gob-5* 遺伝子に対応するヒトの遺伝子は *CLCA1* 遺伝子であることがわかっているので、その遺伝子を阻害する物質は喘息などの治療薬となる可能性が高い²⁴⁾。具体的な低分子薬物については公表されていないが、すでにいくつかの化合物が選定されているものと思われる。

現在までに実用化されている治療薬について、1996年にその生体中の標的分子が広範囲にわたり解析された。その結果、約500の分子が薬物の標的対象であり、その標的分子は、45%が膜レセプター、特にG蛋白共役型受容体(G-protein coupled receptor, GPCR)で、次いで酵素が28%、ホルモンが11%、イオンチャネルが7%、核内受容体が2%などであった²⁵⁾。すなわち、創薬の最大のターゲットはGPCRに作用する化合物の探索と考えてよい。現在

表 4 同定されたオーファンレセプターリガンド

ペプチド性

プロラクチン放出ペプチド
アペリン
メラニン凝集ホルモン
ウロテンシンII
ガラニン様ペプチド
モチリン
グレリン
ニューロメジンU
エスカイン
メタスチン
ニューロペプチド

非ペプチド性

ロイコトリエンR
スフィンゴシン1リン酸
リゾフォスファチジン酸
ヒスタミン H₃
スフィンゴシルホスホリルコリントレースアミン
グリコスフィンゴリビッド

(藤沢ら：日本臨床 60：31-37, 2002 より)

までに、そのリガンドが明らかにされている GPCR は約 250 といわれている。これと同じくらいのリガンド未知の GPCR が存在し、これらはリガンドが未知のためオーファン GPCR といわれる。オーファンレセプターに対する特異的なリガンドを発見し、その機能の解明からそれ自身が薬物になる可能性もあるが、さらにはそのアゴニストあるいはアンタゴニストへの展開が新たな薬物の創製へと発展する。オーファンレセプターの遺伝子は、ヒトゲノム塩基配列のデータベースから仮想遺伝子コード領域を抽出していくつかの仮想遺伝子を選択し、そのほかの種々の情報から新規のオーファン GPCR を同定する手法がとられている²⁶⁾。これまでに同定された代表的なオーファン GPCR とそのリガンドを表 4 に示す。

表から明らかなように、同定されたりガンドのほとんどはペプチドである。ペプチドは蛋白と同様に、生体からの消失が速く、薬効を得るには多回投与が必要である。また、消化管からはほとんど吸収されないという性質を持っている。このために、DDS 研究の格好の対象薬物となっている。膜レセプターの場合、リガンドを連続投与するとダウンレギュレーションが生ずる可能性があり、その活性を十二分に発揮させるにはリガンドの持つ機能を把握してから

最適なシステムを採用しなければならない。ペプチドの DDS 研究には多くのアイデアが報告されている。GnRH のアゴニストに関して、ダウンレギュレーションを逆にとり、ホルモンの放出を抑制し、ホルモン依存性の疾患に確実な有効性を示す DDS として、持続放出型の PLGA マイクロカプセルが実用化された²⁷⁾。この研究過程で、水溶性ペプチドを PLGA に効率よく封入する方法が開発され²⁸⁾、多くのペプチドの徐放性マイクロカプセルへの適用が研究されている。PTH は持続投与をすると骨に対して異化作用を示すが、間欠投与をすると同化作用を示し²⁹⁾、間欠投与が骨粗鬆症に有効である。パルス(間欠)投与を得る方法として、イオントフォレシスの利用が最近報告された^{30,31)}。この投与システムを用いると明らかに高い薬理効果が得られた。そのほかペプチドに関しては、経口投与をはじめ、非侵襲的な種々の投与方法も検討されている³²⁾。なかでも経鼻投与は分子量の小さいペプチドには有効で、GnRH は子宮内膜症などの婦人科領域への適用で実用化されている。

低分子化合物は、物性、体内動態などが多岐にわたり、それらに対して DDS も幅広く研究され、一律に議論をすることは困難である。この傾向は今後ともつづくと考えられる。

おわりに

以上、ゲノム情報に基づく創薬と、それに対する DDS の寄与について概観した。ゲノム創薬はまだ緒についたばかりで、実用化はこれからと思われる。公表されているゲノム創薬・薬物は、新しいデリバリーシステムが必要とされるものが多く、今後ともその傾向は継続するものと思われる。

文 献

- 1) Tanabe T, Kuwabara T, Warashina M, Tani K, Taira K et al.: Oncogene inactivation in a mouse model: tissue invasion by leukaemic cells is stalled by loading them with a designer ribozyme. *Nature* 406: 473-474, 2000.
- 2) 多比良和誠: センサー機能をもつマキシザイムによる白血病治療の可能性. *実験医学* 18: 2355-2358, 2000.
- 3) 桑原知子, 田中好幸, 多比良和誠: センサー機能をもつ遺伝子治療薬—核酸の熱力学的性質に基づくりボザイムの配列設計. *生物物理* 40: 99-104, 2000.
- 4) 西川元也, Huang L: 遺伝子治療と DDS—Overview. *Drug Delivery System* 15: 80-88, 2000.
- 5) Yang NS, Burkholder J, Roberts B, Martinell B, McCabe D: *In vivo* and *in vitro* gene transfer to mammalian somatic cells by particle bombardment. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 9568-9572, 1990.
- 6) Rizzuto G, Cappelletti M, Maione D, Savino R, Lazzaro D et al.: Efficient and regulated erythropoietin production by naked DNA injection and muscle electroporation. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 6417-6422, 1999.
- 7) Felgner PL, Gadek TR, Holm M, Roman R, Chan HW et al.: Lipofectin: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 7413-7417, 1987.
- 8) Hopes MJ, Mui B, Ansell S, Ahkong F: Cationic lipids, phosphatidylethanolamine and the intracellular delivery of polymeric, nucleic acid-based drugs(Review). *Mol Membr Biol* 15: 1-14, 1998.
- 9) Lee HJ, Riley G, Johnson O, Cleland JL, Kim N et al.: *In vivo* characterization of sustained-release formulation of human growth hormone. *J Pharmacol Exp Ther* 281: 1431-1439, 1997.
- 10) Johnson OL, Cleland JL, Lee HJ, Charnis M, Duenas E et al.: A month-long effect from a single injection of microencapsulated human growth hormone. *Nature Med* 2: 795-799, 1996.
- 11) Johnson OL, Jaworowicz W, Cleland JL, Bailey L, Charnis M et al.: The stabilization and encapsulation of human growth hormone into biodegradable microspheres. *Pharm Res* 14: 730-735, 1997.
- 12) Takenaga M, Yamaguchi Y, Kitagawa A, Ogawa Y, Mizushima Y, Igarashi R: A novel sustained-release formulation of insulin with dramatic reduction in initial rapid release. *J Controlled Release* 79: 81-91, 2000.
- 13) 小川泰亮, 武永美津子, 山口葉子, 五十嵐理恵, 水島 裕: インスリン基礎分泌を補完する徐放性マイクロカプセル製剤. *日本臨床: 増刊 新時代の糖尿病—病因・診断・治療研究の進歩*, (in press).
- 14) Abuchowski A, Es Tv, Palczuk NC, Davis F: Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol. *J Biol Chem* 252: 3578-3581, 1977.
- 15) Abuchowski A, McCoy JR, Palczuk NC, Es Tv, Davis F: Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase. *J Biol Chem* 252: 3852-3856, 1977.
- 16) Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M et al.: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 358: 958-965, 2001.
- 17) Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Bisceglie AM, Doppelt SH et al.: Replacement therapy for enzyme deficiency—Macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 324: 1464-1470, 1991.
- 18) Inoue M, Ebashi I, Watanabe N, Morino Y: Synthesis of a superoxide dismutase derivative that circulates bound to albumin and accumulates in tissues whose pH is decreased. *Biochemistry* 28: 6619-6624, 1989.
- 19) Takenaga M, Igarashi R, Ochiai A, Mizushima Y: Effect of lecithinized superoxide dismutase(PC-SOD) on experimental pulmonary metastasis in mice. *Free Radic Biol Med* 26: 1117-1125, 1999.
- 20) Igarashi R, Hoshino J, Ochiai A, Morizawa Y, Mizushima Y: Lecithinized superoxide dismutase enhances its pharmacologic potency by increasing its cell membrane

- affinity. *J Pharmacol Exp Ther* 271 : 1672-1677, 1994.
- 21) Igarashi R, Hoshino J, Takenaga M, Kawai S, Morizawa Y et al. : Lecithinization of superoxide dismutase potentiates its protective effect against Forssman antiserum-induced elevation in guinea pig airway resistance. *J Pharmacol Exp Ther* 262 : 1214-1219, 1992.
  - 22) Choi WS, Murthy GKK, Edwards DA, Langer Kilivanov AM : Inhalation delivery of proteins from ethanol suspensions. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 11103-11107, 2001.
  - 23) Nakanishi A, Morita S, Iwashita H, Sagiya Y, Ashida Y et al. : Role of *gob-5* in mucus overproduction and airway hyperresponsiveness in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 5175-5180, 2001.
  - 24) 藤沢幸夫, 藤野政彦 : 薬のディスカバリーはどのようにしておこなわれるか. *月刊薬事* 44 : 15-19, 2002.
  - 25) Drews J : *Drug Discovery : A historical perspective*. Science 287 : 1960-1965, 2000.
  - 26) 藤沢幸夫, 音田治夫, 藤野政彦 : オーフアン受容体・リガンド研究からの創薬. *日本臨床* 60 : 31-37, 2002.
  - 27) Ogawa Y : Monthly microcapsule-depot form of LHRH agonist, leuporelin acetate (Enantone Depot) : formulation and pharmacokinetics in animals. *Eur J Hosp Pharm* 2 : 120-127, 1992.
  - 28) Ogawa Y : Injectable microcapsules prepared with biodegradable poly(α -hydroxy) acids for prolonged release of drugs. *J Biomater Sci Polymer Edn* 8 : 391-409, 1997.
  - 29) Uzawa T, Hori M, Ejiri S, Ozawa H : Comparison of the effects of intermittent and continuous administration of human parathyroid hormone(1-34) on rat bone. *Bone* 16 : 477-484, 1995.
  - 30) Suzuki Y, Iga K, Yanai S, Matsumoto Y, Kawase M et al. : Iontophoretic pulsatile transdermal delivery of human parathyroid hormone(1-34). *J Pharm Pharmacol* 53 : 1227-1234, 2001.
  - 31) Suzuki Y, Nagase Y, Iga K, Kawase M, Oka M et al. : Prevention of bone loss in ovariectomized rats by pulsatile transdermal iontophoretic administration of human PTH (1-34). *J Pharm Sci* 91 : 350-361, 2002.
  - 32) 山本 昌 : ペプチド性医薬品の経粘膜吸収改善. *Drug Delivery System* 15 : 507-519, 2000.

“DDS”用語解説 No. 30

オプソニン

オプソニンは、食料を提供するあるいは調理するという意味の“opsono”を語源としており、もともとは細菌や異物などの粒子と反応して、その表面に結合することにより、貪食細胞による食作用を受けやすくする血清因子全般を指すものであった。しかしながら、免疫学などの進歩により、補体系や血清抗体などがその本体として機能していることが明らかとなった。補体系は強力なオプソニン活性を有しており、その成分蛋白であるC3の活性化分子(C3bなど)が異物表面に結合することにより、異物はマクロファージ表面上の特異レセプターと反応し、速やかに吸着され、貪食される。補体系の存在下で、マクロファージなど貪食細胞により食作用を受けやすくする血清抗体も、強力なオプソニン活性を有する血液成分である。血清抗体のうち、IgMはIgGよりもこの作用が強い。微粒子キャリアへのオプソニンの吸着(オプソニン化)がその体内動態に大きな影響を与えていることが知られているが、その実体についてはいまだ明らかではない。しかし、リボソームのクッパー細胞による取り込みを促進するオプソニンとしてはC3が有力視されている。また最近、肝実質細胞への微粒子キャリアの移行に寄与する血清蛋白の存在が報告され、これもオプソニンと称する報告もあるが、貪食細胞による取り込みを促進する血清成分であるというオプソニンの定義から、不適切であると考えられる。

(徳島大学薬学部薬劑学教室 際田弘志)