【解説】

生体内輸送タンパク質を利用した ドラッグデリバリーシステムの開発

乾 隆

ゲノム創薬により生み出される医薬候補化合物は、総じて分子量が大きく、難水溶性である。化学修飾により水溶性を高めることはできるが、薬剤活性が減じられる場合が多い。このような難水溶性薬剤は、前臨床段階で薬剤開発から除外される。本課題に対して技術面で重要な鍵を握っているのが、難水溶性薬剤を可溶化し、標的組織（細胞）まで輸送するとともに、薬剤を効率的に機能発現させることのできるDDS（drug delivery system：薬物送達システム）の開発である。薬理活性の高い難水溶性薬剤を効率的に疾患部に輸送できれば、副作用の少ない治療が可能となり、医薬品開発・創薬分野において新たなブレイクスルーとなりうる。本稿では、DDS開発の現状を紹介するとともに、生体内輸送タンパク質であるL-PGDS（lipocalin-type prostaglandin D synthase, リポカリン型プロスタグランジンD合成酵素）と、本タンパク質を利用した難水溶性薬剤に対する新規DDS開発への試みを紹介する。

医薬品におけるDDS

日本において薬価基準に記載されている医薬品は、

Development of Drug Delivery System by Using Transporter Protein

Takashi INUI, 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科

ジェネリック医薬品（後発医薬品）を含めて約14,900品目である⁽¹⁾。これら医薬品の開発は、基礎研究、非臨床試験、臨床試験など多くの過程を10年以上の年月をかけて行う。ハイスループット・スクリーニングやコンビナトリアル・ケミストリーを駆使して、多くの化合物が薬剤候補化合物としてスクリーニングされる。しかし、これらの候補化合物から実際に新薬として認可されるのは、約3万分の1という極めて低い確率であり、ほとんどの化合物は研究開発途中で脱落する。その原因として、「化合物が難水溶性である」、「化合物に副作用がある」、「ADME（Absorption：吸収, Distribution：分布, Metabolism：代謝, Excretion：排泄）に問題があり、十分なBA（bioavailability：生物学的利用能）が得られない」ことが挙げられる。一方、すでに上市されている医薬品のなかにも、抗がん剤などのように副作用をもつものや、BAを獲得するために多量投与が必要な薬剤も存在する。これらの問題を解決するために、開発中止になった薬剤候補の復活、上市医薬品の副作用軽減、そしてBAの獲得などを目指した新規DDSの開発が世界的に展開されている。

DDSとは、薬剤分子を異なる物質で包摂、あるいは

薬剤を結合した複合体を目的の臓器、組織や細胞へピンポイントに輸送し、必要量の薬剤を必要な時間だけ作用させることを目指す技術である。すなわち、薬効を最大限に発揮させるために、薬剤の体内動態を制御する技術・システムの総称である。DDSが担うべき機能は、薬剤の標的化、放出制御、吸収改善であり、これらすべてをクリアできる薬剤キャリアを開発することにより、優れたDDSを創製することができる。

1. 薬剤の標的化

薬剤の標的化とは、目的としている疾患部にのみ薬剤を輸送することであり、輸送担体の特異的な性質を利用した受動的標的化、およびリガンドと受容体間の結合反応作用を付加した能動的標的化がある。受動的標的化の代表的な例に、EPR (enhanced permeation and retention) 効果がある。がん組織の新生血管は、正常組織の血管と比べて粗悪であるため、高分子や微粒子が流出しやすいという性質があり、これをEPR効果という⁽²⁾。この性質を利用し、リポソームや高分子ミセルに薬剤を包摂し（直径：10～100 nm）、がん組織に蓄積させる技術の開発が盛んに行われている。一方、能動的標的化の代表的な例として、疾患標的ペプチドがある。標的ペプチドは、特定の組織や疾患部位に特異的に発現している受容体に特異的に結合する。このペプチドを輸送体に付加することにより、標的部位にのみ薬剤を輸送することが可能になる。

2. 放出制御

放出制御とは、血中における薬剤濃度を一定時間保ち、疾患部位における濃度を高めることにより薬効を発揮させ、かつ副作用が出ない濃度に抑えることであり、この制御により薬剤の投与回数を減らすことができる。放出制御には、高分子などによって薬剤を包摂することにより拡散を制御する徐放化、光、温度、電気や磁気など外部からの物理的刺激により薬剤を放出させる外部刺激応答、および各組織における酸化・還元力やpH変化などの内部刺激により薬剤を放出させる内部刺激応答がある。

3. 吸収改善

吸収改善とは、薬剤を極性官能基で修飾したり、薬剤担体を工夫することにより薬剤の消化管吸収を制御することである。たとえば、脂溶性が高く難水溶性である薬剤を極性基により修飾し、水溶性を高めることのできるプロドラッグ化がある。プロドラッグ化された薬剤は体内に吸収され、血清や肝臓などに存在する酵素によって活性代謝物に変換された後、本来の活性型薬剤となり薬効を発揮する。一方、輸送担体の工夫としては、ラウリン酸ナトリウムなどの薬剤吸収促進作用を有する成分を加えたり、CMC（カルボキシメチルセルロース）やシクロデキストリンなどの薬剤可溶性成分を加えることなどがある。

次に、DDSの製剤技術について述べる。輸送担体で

図1 ■ さまざまなDDS技術

DDSに用いられる輸送担体として、リポソーム、高分子ミセル、抗体、ウイルスベクター、エマルジョン、高分子マイクロカプセルなどが現在開発中である。筆者らは、難水溶性薬剤に対する輸送担体として、生体内輸送タンパク質であるL-PGDSを用いたDDSの実現可能性を調査した。

ある製剤構成成分として、リポソーム、高分子ミセル、抗体、ウイルスベクター、エマルジョン、高分子マイクロカプセルなどが用いられている（図1）。これらの成分を上述の3つの技術と組み合わせることにより、DDSとしての目的を達成する。現在、わが国においても、ドキシル[®] やアブラキサン[®] などの10種類以上のDDS製剤がすでに承認され、実臨床において用いられている。ドキシル[®] は、悪性リンパ腫、肺がん、消化器がん、乳がん、骨肉腫の治療に用いられてきたドキソルビシン塩酸塩（アドリアシン[®]）をリポソームに封入したDDS製剤である。ドキシル[®] とすることにより上述のがんのみならずエイズ患者のカポジ肉腫にも適用可能となり、薬剤単体と比較して腫瘍組織への薬剤蓄積が10倍程度高まったと報告されている⁽³⁾。一方、アブラキサン[®] は、卵巣がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、子宮体がんの治療薬として用いられているパクリタキセル（タキソール[®]）をヒト血清アルブミンに結合させたDDS製剤である。タキソール[®] は極めて難水溶性であるため、溶媒としてポリオキシエチレンヒマシ油や無水エタノールを使用しなければならず、これらの溶媒に対する過敏症の問題から、既存製剤では過敏症対策として同時にステロイド投与を行うことが不可欠であった。しかし、アルブミンに結合させることにより生理食塩水に懸濁することができ、点滴での投与が可能となり、タキソール[®] に劣らない薬効を示した⁽⁴⁾。しかし、両DDS製剤においても副作用は存在する。ドキシル[®] は、アドリアシン[®] 単体で示す心筋障害、悪心・嘔吐、脱毛などの副作用は軽減されるが、手のひらや足の裏に紅斑異感覚症状が見られる手足症候群、あるいは手足紅斑異感覚症候群と呼ばれるドキシル[®] 特有の皮膚関連有害反応を引き起こす⁽⁵⁾。アブラキサン[®] においては、タキソール[®] と同様の白血球減少などの骨髄抑制、しびれなどの末梢神経障害、疲労、脱毛、関節痛などを引き起こすことが報告されている^(6,7)。また、ヒト血清中のアルブミンを使用することから血液製剤と同等の安全性確保が要求される。さらに、DDS製剤は薬剤単体と比較して、薬価が高くなることも問題の一つである。以上より、DDS開発には、DDS製剤の良い面を残し、かつ副作用のないキャリアーの開発が望まれる。

今回筆者らは、生体内輸送タンパク質であるL-PGDSが難水溶性薬剤に対するキャリアーとして有効であることを*in vivo*試験により明らかにした（図1）。L-PGDSを用いることにより、薬剤活性の高い難水溶性薬剤を効率的に疾患部に輸送できれば、難水溶性薬剤の臨床応用例を拡大し、製薬企業で困難を極めていた薬剤溶解度

に対する問題を解決することができる。

L-PGDSの多機能性

L-PGDSは、中枢神経系、生殖器（精巣、前立腺、卵巣、卵管）、および心臓に局在し、ヒト脳脊髄液中の主要タンパク質である β -トレースと同一タンパク質である⁽⁸⁾。L-PGDSは、細胞膜成分であるアラキドン酸由来のPGH₂を基質として、PGD₂への異性化反応を触媒する⁽⁹⁾。PGD₂は、睡眠誘発作用、気管支喘息などのアレルギーや炎症反応など多様な生理現象にかかわることが報告されている⁽¹⁰⁾。化学修飾や部位特異的変異法を用いた変異型L-PGDSの酵素化学的解析により、L-PGDSは還元型グルタチオンやジチオスレイトールなどの還元剤存在下において、異性化反応を触媒すること、遊離型システイン残基（Cys65）が触媒活性中心であることが報告されている⁽¹¹⁾。昨年、筆者らのグループは、酵素活性中心であるCys65のチオール基（-SH）がスルフィニル化（-SO₂H）により、過酸化水素（H₂O₂）から産生された活性酸素（O₂⁻）を除去し、活性酸素誘導性の神経細胞死を有意に抑制することを発見し、L-PGDSが活性酸素スカベンジャーとして神経組織を保護する役割を担っている可能性を示した⁽¹²⁾。

一方、アミノ酸配列の相同性により、L-PGDSはリポカリンファミリーに属することが知られている⁽¹³⁾。リポカリンファミリータンパク質は、ビタミンA誘導体のレチノイン酸や脂肪酸などの疎水性低分子を結合し、それらの輸送や貯蔵にかかわる輸送タンパク質群であると考えられている。また、本ファミリータンパク質は、昆虫類、甲殻類、両生類、鳥類、哺乳類などに存在し、レチノール結合タンパク質、 β -ラクトグロブリン、アポリポタンパク質D、臭物質結合タンパク質、ビリリン結合タンパク質、主要尿タンパク質などを含めた100種類以上のメンバーがすでに報告されている⁽¹⁴⁾（図2）。筆者らは、L-PGDSの生体内輸送タンパク質としての機能に着目し、蛍光消光効果法、誘起円二色性分光法、および等温滴定熱測定法（ITC）などの各種分子間相互作用解析法を駆使し、L-PGDSの疎水性低分子に対する結合特異性を調査した⁽¹⁵⁾。その結果、ヒト由来L-PGDSは、血中ヘム代謝産物であるビリベルジンやビリルビン、レチノイン酸、および甲状腺ホルモンであるL-サイロキシンなど、分子量や化学構造が異なるさまざまな疎水性低分子を高親和性（解離定数 $K_d = 3 \text{ nM} \sim 15 \mu\text{M}$ ）に結合し、L-PGDSがさまざまな疎水性低分子に対して「幅広い選択性」をもつことを証明した^(15,16)。一方、哺乳動

図2 ■ X線結晶構造解析により得られたリポカリンファミリータンパク質の構造

これらリポカリンファミリータンパク質間のアミノ酸の相同性は20%以下であるにもかかわらず、三次元構造は非常に類似した β -バレル（樽型）構造を有している。

図3 ■ NMR測定により得られた組換え型マウスL-PGDSの溶液構造 (Protein Data Bank ID: 2RQ0)

L-PGDSは、9本の逆平行 β -ストランド (A-I; 青色)、2本の α -helix (H2- & H3-helix; 赤色)、および1本の 3_{10} -helix (H1-helix; 赤色) からなる β -バレル（樽型）構造をもつ。また、Cys89とCys186の間には、ジスルフィド結合（黄色）が形成されており、バレル内部には、疎水性キャビティをもつ。

物以外の生物種であるニワトリ、カエル、およびゼブラフィッシュ由来L-PGDSも、疎水性低分子に対する結合能を有する^(17, 18)。以上の知見により、L-PGDSの疎水性低分子輸送タンパク質としての機能は、幅広い生物種間で高度に保存されていることが判明した。また、筆者らのグループでは、タンパク質の立体構造情報に基づいて、疎水性低分子結合機構を探るために、NMR法を用いたL-PGDSの構造解析を試みた。その結果、L-PGDSは、9本の逆平行 β -ストランドからなる β -バレル（樽型）構造をもつ典型的なリポカリンフォールドを有し（図3）、バレル構造内部の疎水性キャビティの容積は、ほかのリポカリンファミリータンパク質よりも広いことが判明した^(19, 20)。さらに、筆者らは、X線小角散乱法（SPRing-8, BL40B2）により、疎水性低分子結合に伴う

L-PGDSの構造変化について調査し、L-PGDSが疎水性低分子と複合体を形成することにより、その慣性半径が小さくなること（Compact Packing）を見いだした。したがって、L-PGDSの疎水性低分子に対する幅広い選択性と高親和性は、疎水性低分子結合によりバレル上部の構造を柔軟に変化させることによってもたらされると考察した⁽²¹⁾。一方、タンパク質の熱安定性を評価するために、示差走査型熱量計を用いてL-PGDSの熱変性過程を調べた結果、L-PGDSの熱安定性が高いこと（ $T_m = 60.3^\circ\text{C}$ ）も判明した⁽²²⁾。

以上の研究成果より、L-PGDSは、PGD₂の生合成、活性酸素スカベンジャー、および疎水性低分子輸送などの機能を併せ持つ非常にユニークな多機能タンパク質であることが判明した。筆者らは、これらの機能のなかでも特にL-PGDSの幅広い疎水性低分子結合能、疎水性低分子を包み込む構造的柔軟性、および熱安定性に着目し、これまで難水溶性のために研究開発から脱落した薬剤の復活や、現在開発中ではあるが難水溶性のためにその使用が困難な薬剤の可溶化においてL-PGDSが利用できるのではないかと考えた（図1）。次項では、L-PGDSが難水溶性薬剤に対する薬剤輸送キャリアーとして利用可能か否かについて行った概念検証実験、および本DDSを実臨床に応用するための今後の課題について述べる。

L-PGDSによるDDSの構築

L-PGDSのDDSへの応用の可能性を検証するにあたり、薬剤作用機序がよく知られている2種類の難水溶性薬剤、ジアゼパム（diazepam; DZP）とNBQXを用いることにした。DZPは、ベンゾジアゼピン系の難水溶性抗不安薬（GABA_A受容体作動薬）であり、麻酔時間の延長効果を示すことが知られている⁽²³⁾。NBQXは、キノキサリン骨格を有し、グルタミン酸受容体の一つであるAMPA受容体の競合的拮抗薬であり、脳虚血時に神経細胞保護効果を示すことが報告されているが⁽²⁴⁾、実臨床では、主に水溶性を高めたNBQXナトリウム塩が用いられている。まず、L-PGDSに対するDZP、およびNBQXの結合親和性をITCにより調べた。その結果、L-PGDSは、DZP、およびNBQXと、それぞれ K_d 値が $17\mu\text{M}$ 、および $48\mu\text{M}$ で結合することが判明した。また、ITC、および質量分析法により、1分子のL-PGDSに対して、3分子のDZP、あるいはNBQXが結合することも判明した（図4）。さらに、 $500\mu\text{M}$ L-PGDSとDZP、およびNBQXを混合することにより、溶液中の薬剤濃度

図4 ■ 難水性薬剤結合に伴うL-PGDSの構造変化モデル

1分子のL-PGDSに対して3分子の難水性薬剤 (DZP & NBQX) が結合する。また、L-PGDSが薬剤と複合体を形成することにより、その慣性半径が約10%小さくなる (筆者らはこの現象を compact packing と呼んでいる)。

はPBS溶液中と比較して、それぞれ7.0, および 2.4 倍に上昇した。以上の結果から、L-PGDSは、難水性薬剤の強力な溶解補助剤になりうることが判明した⁽²⁵⁾。

次に、薬剤/L-PGDS複合体の*in vivo*における薬効について、2種類の評価系を用いて調べた。DZPの薬効については、ddy系マウスを用いた正向反射消失実験により確認した。ペントバルビタール麻酔下マウス (正向反射消失) に対して、DZP/L-PGDS複合体を胃ゾンデにより経口投与し、DZPの薬効である正向反射消失時間の延長効果が誘発されるか否かを調べた。その結果、DZP/カルボキシメチルセルロース (DZP/CMC) 懸濁液を投与したコントロール群に対して、本複合体溶液投与群では有意な正向反射消失時間の延長効果が認められた⁽²⁵⁾。さらに、DZPの活性代謝物である oxazepam と nordiazepam のマウス血中、および脳内における濃度変化をHPLCにより定量分析したところ、DZP/L-PGDS複合体投与群では、DZP/CMC懸濁液投与群と比較して、両代謝物の濃度がL-PGDSの濃度依存的に顕著に上昇することが判明した⁽²⁵⁾。以上の結果から、DZPの溶解度がL-PGDS存在下において上昇し、経口投与後の消化管吸収、およびBAが、DZP/CMC投与群と比較して非常に高いことが示された。次に、スナネズミ前脳虚血モデルを用いて、NBQX/L-PGDS複合体の静脈内投与実験を行った。前脳虚血を施したスナネズミ静脈内にNBQX/L-PGDS複合体を投与し、脳内の海馬CA1領域における錐体細胞に対する効果を調べた。その結果、本複合体投与群では、PBS投与群と比較して、有意に錐体細胞の細胞死が抑制されることが判明した⁽²⁵⁾ (図5)。

以上の結果から、L-PGDSを用いてDZP, および

図5 ■ スナネズミ前脳虚血モデルにおけるNBQX/L-PGDS複合体の遅発性神経細胞死抑制効果

(A) ヘマトキシリン・エオジン染色を施した海馬CA1領域 (上図中の矢頭部分, 下図はCA1領域の拡大図) における錐体細胞の写真。前脳虚血を5分間施した後、再還流直後、10分後、25分後の3回に分けて以下の溶液をスナネズミ静脈内に投与した。左からsham群 (偽手術), PBS処理虚血群 (control), NBQX処理虚血群, NBQX/L-PGDS (0.8 mM) 複合体処理虚血群, NBQX/L-PGDS (2.0 mM) 複合体処理虚血群。(B) それぞれのグループの海馬CA1領域における生細胞数の定量的解析 ($n=5$)。データは、mean $\pm$ SEで表す。 ** $p < 0.01$ vs. control

NBQXを可溶化することにより、経口投与、および静脈内投与の両投与法において、より効果的に難水性薬剤の薬効を引き出すことができることを証明した。これは、生体内輸送タンパク質を難水性薬剤キャリアーとして用いた世界で初めての例である (図6)。

今後の展望

前述のように筆者らは、L-PGDSが難水性薬剤であるDZPやNBQXを可溶化し、これら複合体を疾患モデル動物に対して経口、および静脈内投与することにより、各薬剤の薬効を改善することから、両投与法においてL-PGDSが薬剤キャリアーとして有用であることを示した。冒頭にも紹介したが、DDS開発の醍醐味は、薬剤の「標的化」、「放出制御」、および「吸収改善」において有効なキャリアーの開発、すなわちがん (悪性腫瘍) を標的にしたDDSの開発である。がん疾患は1981

図6 ■ L-PGDSによる難水溶性薬剤に対するDDSの概念。

(A) 難水溶性薬剤は、水溶液中では不溶性のため、凝集、沈殿し、投与が困難である。(B) L-PGDSは、難水溶性薬剤と結合することができ、その分子を可溶化する。(C) 薬剤/L-PGDS複合体を経口投与すると、薬剤を包摂していたL-PGDSは、消化管内においてプロテアーゼなどにより消化され、内包されていた薬剤が放出されるとともに消化管から吸収される。(D) 一方、薬剤/L-PGDS複合体を静脈内投与すると、薬剤はヘム代謝産物などのL-PGDSに対する結合親和性の高い疎水性低分子と置換して血中に放出され、血中での薬剤濃度が高まる。(E) その後、薬剤は血流に乗って標的細胞受容体まで辿り着き、薬効を発揮する。

年からわが国における死因の第一位を占め、2010年には約35万人、年間総死者数の約3割を占めている⁽²⁶⁾。また、がんは高齢になるにつれて、その発症リスクが高まり、わが国の高齢化社会への移行を踏まえると、患者数、および死亡者数は増加していくと予想される。現在、がんに対する治療法としては、外科的手術、放射線治療、および抗がん剤治療の三大治療法が存在するが、外科的手術、および放射線治療のいずれの治療を行うにしても、抗がん剤との組み合わせは必須である。しかし、抗がん剤はがん細胞だけでなく正常細胞に対しても損傷を与え、結果的には白血球数の減少、吐き気、倦怠

感、食欲不振、脱毛、手足のしびれ、痛み、潰瘍、臓器の機能低下などの副作用を伴う。これらの副作用は、患者のQOL (quality of life, 生活の質) を著しく損ねるだけでなく、治療を行う医師や看護師などの医療業務従事者にとっても大きな負担となっており、特にがん疾患分野におけるDDS開発のニーズが高まっている。一方、抗がん剤の多くは、難水溶性であり臨床では十分な薬効が得られない。難水溶性ではあるが、高い薬効を有する抗がん剤を活用できれば、これまで難水溶性がゆえに開発中止になった薬剤を復活させることができ、難水溶性抗がん剤の臨床応用例を拡大できる。また、製薬企業で困難を極めていた薬剤溶解度の問題を解決し、新規医薬候補化合物の開発期間を大幅に短縮できる。そこで筆者らは、次のステップとして、「難水溶性抗がん剤の可溶化」、「がん組織に対する標的指向性」、および「がん細胞内での薬剤放出機能」を併せ持つタンパク質ナノカプセルを作製し、副作用の少ないがん指向性DDSの開発を目指した。

SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) は、植物アルカロイドであるカンプトテシンから合成され、DNA複製に関与するトポイソメラーゼIを阻害する抗がん剤である。しかし、SN-38は超難水溶性のためそのままで投与は困難であり、その誘導体であるイリノテカン (CPT-11) が実臨床に展開され、大腸がん、肺がん、卵巣がんなどの治療に用いられている。CPT-11は、体内でCE (carboxyl esterase) によりSN-38に変換され抗腫瘍効果を発揮するが (変換効率は10%以下)、その効果がSN-38に比べて非常に低いこと、CE活性に個人差があること、そして重篤な下痢を引き起こすことが報告されている。したがって、より効率的で有効な抗腫瘍効果を得るためには、SN-38の直接利用が望ましい。これまでに、SN-38を高分子ミセル⁽²⁷⁾ やリポソーム⁽²⁸⁾ へ封入、あるいは抗体^(29, 30) に結合させたDDSの開発が行われており、特に高分子ミセルを用いたDDS製剤は、日本とアメリカにおいてPhase IIの臨床試験が行われている。しかしながら、DDSの開発には常に、輸送体の大量調製、薬物選択性、および輸送体自身の毒性などの問題、あるいはPEG修飾リポソームや高分子ミセルの頻回投与におけるABC (accelerated blood clearance) 現象などの課題が山積されており、わが国におけるDDS医薬品の承認数は極めて少ない。一方、筆者らは現在、L-PGDSをキャリアーとしたSN-38のDDS製剤化を目指した研究を行っている。これまでの実験から、L-PGDSはSN-38を高親和性に結合すること、SN-38の溶液中濃度が、2 mM L-PGDS存在下においてPBS存在下と比較

して、約300倍も高いことを明らかにしている。また、SN-38/L-PGDS複合体を担がんヌードマウスの静脈内に投与したところ、本複合体投与群はCPT-11投与群に比べて有意な抗腫瘍効果を示すことを確認している。今後、L-PGDSにがん指向性、およびがん細胞透過性を有するモチーフを付加することにより、副作用の少ないがんターゲットDDSの開発を実現したい。

謝辞：本研究の遂行に当たり、多大なる協力をしていただいた大阪府立大学大学院生命環境科学研究科・生体高分子機能学研究室（旧蛋白質科学研究室）の皆さんに感謝いたします。特に、本解説作成に当たり、図の作成や原稿推敲をお願いした福原彩乃博士、久米慧嗣博士、河野正樹氏、山口桂石氏、中辻匡俊氏に心より感謝いたします。

文献

- 1) 日本製薬工業協会：“てきすとぶつく製薬産業2012”，医薬出版センター，2012，p. 3.
- 2) J. Fang, H. Nakamura & H. Maeda: *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **63**, 136 (2011).
- 3) A. Gabizon, R. Catane, B. Uziely, B. Kaufman, T. Safra, R. Cohen, F. Martin, A. Huang & Y. Barenholz: *Cancer Res.*, **54**, 987 (1994).
- 4) W. J. Gradishar, S. Tjuland, N. Davidson, H. Shaw, N. Desai, P. Bhar, M. Hawkins & J. O'Shaughnessy: *J. Clin. Oncol.*, **23**, 7794 (2005).
- 5) K. M. Skubitz: *Invest. New Drugs*, **20**, 101 (2002).
- 6) L. S. Schwartzberg, F. P. Arena, D. M. Mintzer, A. L. Epperson & M. S. Walker: *Clin. Breast Cancer*, **12**, 87 (2012).
- 7) N. A. Rizvi, G. J. Riely, C. G. Azzoli, V. A. Miller, K. K. Ng, J. Fiore, G. Chia, M. Brower, R. Heelan, M. J. Hawkins *et al.*: *J. Clin. Oncol.*, **26**, 639 (2008).
- 8) A. Hoffmann, H. S. Conradt, G. Gross, M. Nimtz, F. Lottspeich & U. Wurster: *J. Neurochem.*, **61**, 451 (1993).
- 9) Y. Urade, N. Fujimori & O. Hayaishi: *J. Biol. Chem.*, **260**, 12410 (1985).
- 10) Y. Urade & O. Hayaishi: *Biochim. Biophys. Acta*, **1482**, 259 (2000).
- 11) Y. Urade, T. Tanaka, N. Eguchi, M. Kikuchi, H. Kimura, H. Toh & O. Hayaishi: *J. Biol. Chem.*, **270**, 1422 (1995).
- 12) A. Fukuhara, M. Yamada, K. Fujimori, Y. Miyamoto, T. Kusumoto, H. Nakajima & T. Inui: *Biochem. J.*, **443**, 75 (2012).
- 13) H. Toh, H. Kubodera, N. Nakajima, T. Sekiya, N. Eguchi, T. Tanaka, Y. Urade & O. Hayaishi: *Protein Engineering*, **9**, 1067 (1996).
- 14) D. R. Flower, A. C. North & C. E. Sansom: *Biochim. Biophys. Acta*, **1482**, 9 (2000).
- 15) S. Kume, Y. H. Lee, Y. Miyamoto, H. Fukada, Y. Goto & T. Inui: *Biochem. J.*, **446**, 279 (2012).
- 16) T. Inui, T. Ohkubo, M. Emi, D. Irikura, Y. Urade & O. Hayaishi: *J. Biol. Chem.*, **278**, 2845 (2003).
- 17) K. Fujimori, T. Inui, N. Uodome, K. Kadoyama, K. Ari-

take & Y. Urade: *Gene*, **375**, 14 (2006).

- 18) D. Irikura, T. Inui, C. T. Beuckmann, K. Aritake, G. Schreiber, M. Miyano, T. Inoue & Y. Urade: *J. Biochem.*, **141**, 173 (2007).
- 19) S. Shimamoto, T. Yoshida, T. Inui, K. Gohda, Y. Kobayashi, K. Fujimori, T. Tsurumura, K. Aritake, Y. Urade & T. Ohkubo: *J. Biol. Chem.*, **282**, 31373 (2007).
- 20) Y. Miyamoto, S. Nishimura, K. Inoue, S. Shimamoto, T. Yoshida, A. Fukuhara, M. Yamada, Y. Urade, N. Yagi, T. Ohkubo & T. Inui: *J. Struct. Biol.*, **169**, 209 (2010).
- 21) K. Inoue, N. Yagi, Y. Urade & T. Inui: *J. Biochem.*, **145**, 169 (2009).
- 22) T. Iida, S. Nishimura, M. Mochizuki, S. Uchiyama, T. Ohkubo, Y. Urade, A. Tanaka & T. Inui: *FEBS J.*, **275**, 233 (2008).
- 23) X. Liu, T. L. Lee & P. T. Wong: *Anesth. Analg.*, **102**, 135 (2006).
- 24) M. J. Sheardown, P. D. Suzdak & L. Nordholm: *Eur. J. Pharmacol.*, **236**, 347 (1993).
- 25) A. Fukuhara, H. Nakajima, Y. Miyamoto, K. Inoue, S. Kume, Y. H. Lee, M. Noda, S. Uchiyama, S. Shimamoto, S. Nishimura, T. Ohkubo, Y. Goto, T. Takeuchi & T. Inui: *J. Control. Release*, **159**, 143 (2012).
- 26) 財団法人がん研究振興団：“がんの統計 '11 CANCER STATISTICS IN JAPAN-2011”，2011，p. 24.
- 27) T. Hamaguchi, T. Doi, T. Eguchi-Nakajima, K. Kato, Y. Yamada, Y. Shimada, N. Fuse, A. Ohtsu, S. Matsumoto, M. Takanashi *et al.*: *Clin. Cancer Res.*, **16**, 5058 (2010).
- 28) R. Kurzrock, S. Goel, J. Wheler, D. Hong, S. Fu, K. Rezaei, S. K. Morgan-Linnell, S. Urien, S. Mani, I. Chaudhary *et al.*: *Cancer*, **118**, 6144 (2012).
- 29) R. M. Sharkey, S. V. Govindan, T. M. Cardillo & D. M. Goldenberg: *Mol. Cancer Ther.*, **11**, 224 (2012).
- 30) T. M. Cardillo, S. V. Govindan, R. M. Sharkey, P. Trisal & D. M. Goldenberg: *Clin. Cancer Res.*, **17**, 3157 (2011).

プロフィール

乾 隆 (Takashi INUI)

＜略歴＞1987年関西学院大学理学部物理学科卒業／1989年関西学院大学大学院理学研究科博士前期課程修了／同年(株)日本チバガイギー国際科学研究所研究員／1997年理学博士(関西学院大学)／同年(株)ノバルティスファーマ宝塚研究所研究員／1998年大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門研究員／2002年三重短期大学生活科学科食物栄養学専攻助教授／2005年大阪府立大学大学院生命環境科学研究科助教授／2011年同教授，現在に至る＜研究テーマと抱負＞がんターゲットDDSの開発，アフリカ睡眠病治療薬の開発など＜趣味＞ウォーキング，模型部の活動