

平成22年 4 月1日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2008～2009
課題番号：20790138
研究課題名（和文） 癌化学療法の高効率化に向けた新規ターゲティング型複数薬剤時間差徐放シートの創製
研究課題名（英文） Development of novel multi-drug time-lag sustained release sheet with targeting ability for high efficient cancer chemotherapy
研究代表者
奥田 竜也（OKUDA TATSUYA）
九州大学・先導物質化学研究所・助教
研究者番号：50378791

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、多層構造のファイバーメッシュシートを用いることによって単一の投薬基剤からの複数の薬剤に対する時間差徐放系の構築を試みた。その結果、これまでに達成されていなかった多層構造ファイバーメッシュを用いた投薬基剤からの二種薬剤を時間差徐放させることに成功した。本研究成果は、臨床で一般に行われている多剤併用療法の効率的な実施ばかりでなく、治療を受ける患者のQOL (Quality of life) 改善にもつながり、医療の質を向上させることに貢献できるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we tried to establish the time-programmed multidrug sustained release system by using the multilayered electrospun fiber meshes. As the results, the time-programmed dual release system from single formulation was successfully established. The results obtained from this study are expected to be useful for not only the efficient implementation of combination therapy that generally performed in clinical chemotherapy but also improvement of patient's "quality of life". Furthermore, the results are also expected to contribute to improving the quality of medical.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総 計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医療系薬学

科研費の分科・細目：テーラーメイド医療

キーワード：積層電界紡糸法・ファイバーメッシュシート・複数薬剤・時間差徐放・DDS・生分解性高分子

1. 研究開始当初の背景

ドラッグデリバリーシステム (DDS) の概念に基づき、薬剤の投与制御を行うことは様々な疾患に対する効果的な治療法開発ばかりでなく、再生組織工学分野においても有望なアプローチの一つである。研究開始当初も含め現在は、DDS 関連研究において、治療効果の増大、副作用の軽減のための体内動態の制御、特に標的指向性の向上を単一の薬剤に対して施すものが主流である。しかしがん化学療法をはじめとする実際の医療現場では、疾患の効果的治療のため薬効増強や副作用低減を目的として複数の薬剤を併用し、適切な配合・タイミングで投与する多剤併用療法が多く実施されている。より効果的で機能的な疾病治療のためには、単一薬剤の標的指向性向上ばかりでなく、多剤併用療法に用いられる個々の薬剤に対し標的指向性を付与し、かつ、それら複数薬剤の投与タイミング等を制御する機能を一つの投薬基剤へと集約させることによって治療システムの高度化・高機能化を図ることが今後の DDS 関連研究の課題の一つとして重要と考えられた。

2. 研究の目的

より効果的な治療システムの確立による癌化学療法の高効率化を目的として、積極的に癌細胞へと薬剤送達を行うためにリガンド修飾によって癌細胞への標的指向性を付与したアミノ酸デンドリマーを薬剤のキャリア分子として用い、これを予め合理的かつ論理的に計画された投薬順序、タイミング、濃度-時間パターンで薬剤放出できるよう積層・混合化等の方法により機能的に構造設計された生分解性高分子の極細径ファイバーメッシュからなるシート状徐放基材へと組み込むことにより、単一基材からの複数薬剤の時間差放出制御と放出後の標的部位への積極的薬剤送達を可能にする新規ターゲティング型複数薬剤時間差徐放シートの創製を目指した。

3. 研究の方法

本研究課題において提唱した、積層電界紡糸法により作製される、生分解性高分子からなる多層ファイバーメッシュシートによって、複数薬剤の時間差徐放系が実現・構築するため、生分解性高分子として poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) (PLCL)、モデル薬剤として Tetraphenyl porphine tetrasulfonic acid (TPPS) および Choromazrol B (ChroB) を用い、以下の手順にて評価を行った。また、共通の項目として、電界紡糸ファイバーメッシュシートからの薬剤放出プロファイル評価は ProteinaseK

による酵素分解条件下において実施した。

(1) 電界紡糸ファイバーメッシュの構造設計による薬剤徐放特性制御

モデル薬剤を導入した PLCL 溶液の電界紡糸を行う際、電界紡糸時間を 5, 10, 20 min と変化させることによりメッシュ厚を、あるいは、PLCL 溶液の濃度を 6wt%, 10wt% と変化させることによってファイバー径を制御したファイバーメッシュを作製し、構造設計によって導入した薬剤のファイバーメッシュからの徐放プロファイルを制御可能であるか評価した。

(2) 遮断層の設置による薬剤放出タイミングの制御

複数薬剤の時間差徐放系において個々の薬剤の放出タイミングを自由に設計するためには、薬剤の放出を抑制する遮断層の設置が有効と考えられる。薬剤放出タイミングを制御し得る遮断層厚の最適化のため、TPPS 混練メッシュ上に電界紡糸時間を 10 min あるいは 20 min とした PLCL メッシュを遮断層として被覆した 2 種類の TPPS 時間差徐放シートを作製し、遮断層の設置によって薬剤放出タイミングの制御が可能であるか評価した。

(3) 四層積層ファイバーメッシュシートによる二種薬剤時間差徐放

二種類の薬剤に対する時間差徐放システム構築するため、最上層から ChroB 混練メッシュ、20 min 電界紡糸遮断層、TPPS 混練メッシュ、ベースメッシュの順に配置した四層積層メッシュシートを作製し、薬剤放出プロファイルの評価した。この時、薬剤混練層作製にあたって、ポリマー溶液濃度によりファイバー径を変化させた薬剤混練層ファイバー径の異なる二種類の四層積層ファイバーメッシュシートを作製することによって、二種薬剤時間差徐放プロファイルの制御を試みた。

4. 研究成果

(1) 電界紡糸ファイバーメッシュの構造設計による薬剤徐放特性制御

PLCL 溶液の電界紡糸時間を 5 min、10 min、20 min と変化させ作製した TPPS 混練メッシュのメッシュ厚は、走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察より 23 μm、40 μm、81 μm であることが明らかとなり、電界紡糸時間に対しほぼ線形に増大した。これら厚みの異なるメッシュからの TPPS 徐放期間および全放出量はメッシュ厚依存的に増加した (図 1)。

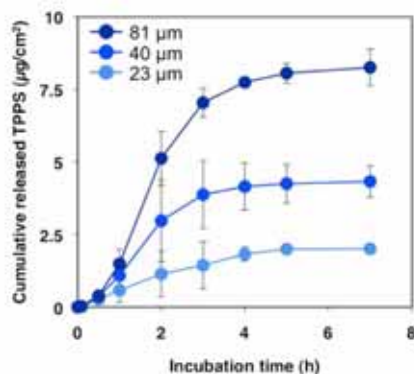


図 1 TPPS 徐放特性に与えるメッシュ厚の効果

一方、PLCL 濃度を 6wt%、10wt%として作り分けた TPPS 混練メッシュのファイバー径は、それぞれ 160 nm および 400 nm となり、これらファイバー径の異なるメッシュからの TPPS 徐放期間、ゼロ次放出期間はファイバー径の増加と共に延長した (図 2)。

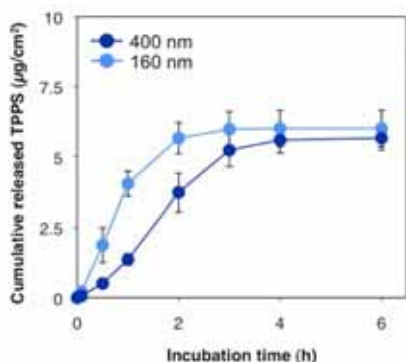


図 2 TPPS 徐放特性に与えるファイバー径の効果

(2) 遮断層の設置による薬剤放出タイミングの制御

遮断層の電界紡糸時間を 10 min あるいは 20 min として作製した TPPS 時間差徐放シート断面の SEM 観察の結果、遮断層厚はそれぞれ 21 µm および 54 µm であった (図 3)。



図 3 TPPS 時間差徐放シートの断面 SEM 観察像
遮断層電界紡糸時間 10 min (a)および 20 min (b)で作製した TPPS 時間差徐放シート

これらの積層シートの TPPS 徐放特性評価の結果、遮断層厚 21 µm では 1 h、54 µm では 2 h の TPPS 放出遅延が達成され (図 4)、遮断層厚の適切な設計により遮断期間を任意に設定し得ることが示された。

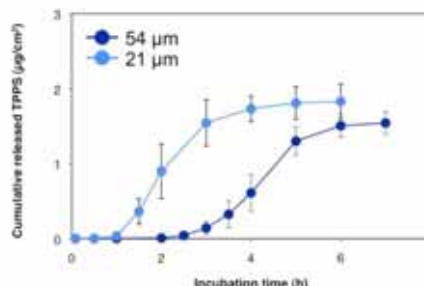


図 4 TPPS 放出タイミングに与える遮断層厚の効果

(3) 四層積層ファイバーメッシュシートによる二種薬剤時間差徐放

これまでの結果を踏まえ、徐放プロファイル評価の結果、このシートからは初めに ChroB が 1.5 h かけて放出されたのち、0.5 h の遮断期間を空けて、TPPS が 4 h にわたって徐放されており、2 剤の時間差徐放が達成された (図 5)。

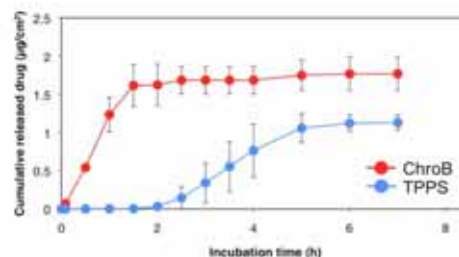


図 5 二種薬剤時間差徐放シートの薬剤徐放プロファイル

本研究課題の遂行により確立した、電界紡糸方で作製される多層構造ファイバーメッシュシートによる複数薬剤の時間差徐放システムは、ファイバーメッシュ構造の薬剤担体を用いて構築された初めての時間差徐放システムであり、これまで達成されていなかった薬剤担体を用いる局所での時間差投与を可能にするというんでインパクトのある成果であると考えている。また、本研究課題遂行によって蓄積することのできた、ノウハウと時間差徐放システム構築に関する設計指針を元に、実際に臨床薬物治療において実施される様々な多剤併用療法レジメンで使用される薬剤に対して最適化することによって、高機能かつ高品位な多剤併用療法が実施可能になるものと期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

Tatsuya Okuda, Kengo Tominaga, Satoru Kidoaki, Time-programmed dual release formulation by multilayered drug-loaded nanofiber meshes, Journal of Controlled Release, 査読有, Volume 143, Issue 2, 2010, pp. 258-264

〔学会発表〕(計2件)

① “Development of a multi-layered nano/microfiber-mesh sheet for multi-drug delivery”, Kengo Tominaga, Tatsuya Okuda, Satoru Kidoaki, The 6th China-Japan-Korea Foresight Joint Symposium on Gene Delivery and International Symposium on Biomaterials, Hainan, China, November (2008)

② 「バイオケミカルモジュレーションを指向した多剤時間差徐放シートの開発」、富永賢吾、奥田竜也、木戸秋悟 第29回日本バイオマテリアル学会大会、1B17、京都、2009年11月

6. 研究組織

(1)研究代表者

奥田 竜也 (OKUDA TATSUYA)

九州大学・先端物質化学研究所・助教

研究者番号：50378791

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：