

新規投与形態に基づく肝臓内特定部位への薬物送達システムの開発

西田 孝洋

Development of Drug Delivery System Based on a New Administration Route for Targeting to the Specific Region in the Liver

Koyo NISHIDA

Division of Pharmaceutics, Department of Clinical Pharmacy, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, 1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan

(Received May 6, 2003)

Development of drug delivery systems to achieve site-specific delivery or prolonged retention in the circulation has attracted attention, because new types of drugs are expected to be created with advances in life science and biotechnology such as the Human Genome Project. We have tried to develop a new administration route for drug targeting to the liver, since drug administration by the intravenous and oral routes makes it difficult to achieve a local site of action in the liver. Although direct application to the liver surface should result in local drug distribution, drug absorption from the liver surface has not been reported in the literature. Therefore we analyzed the absorption mechanism of several organic anions and dextrans with different molecular weights as model drugs, after application to the rat liver surface *in vivo*, employing a cylindrical diffusion cell. Every compound appeared gradually in the plasma, followed by excretion into the bile and/or urine, indicating the possibility of drug absorption from the liver surface. A specific transport system might not be involved in the absorption process from the liver surface, because the effect of dose and transport inhibitors on the absorption was not recognized. In addition, molecular weight was found to be a determining factor in absorption from the liver surface. The targeting efficacy was considerably enhanced by application to the liver surface, as compared with intravenous administration. Moreover, we have identified important physicochemical and pharmaceutical factors determining the absorption rate of a drug from the liver surface for clinical use. Consequently, drug application to the liver surface could improve availability in the desired site of a new drug such as bioactive compounds and genomic medicines, by combination with appropriate chemical and pharmaceutical formulation modifications.

Key words—drug targeting; administration route; absorption; organ surface; physicochemical properties

1. はじめに

最近の創薬技術は目覚ましく進歩しており、構造活性相関などの多様な情報に基づいて医薬品の候補化合物群を探索し、コンビナトリアルケミストリーの技術で短期間に合成することが可能となった。また、有用な生物活性を持つ化合物を迅速に選び出すために、スクリーニングロボットが用いられている。さらに、ヒトの遺伝子情報を解読するヒトゲノム解析計画がほぼ完了し、各種生理活性物質や遺伝子治療薬が新規医薬品として期待されている。しかしながら、一般にこのような物質は強力な薬理効果

を有するものの生体内への吸収率が低く、速やかに分解を受けてしまうのが現状である。したがって、薬物体内挙動を制御する薬物送達システム (drug delivery system, DDS) が今まで以上に注目を集めるものと予想され、各種生理活性物質に対する高分子化修飾などの DDS 研究が活発に行われている。

一方、内視鏡や超音波診断装置などの高度な医療技術を応用し、生体内の様々な部位へ薬物を投与することが可能となっている。そこで、癌などの病巣部局所へ薬物を選択的に送達できる DDS を確立するために、肝臓などの腹腔内臓器表面からの吸収を利用した新規な薬物投与形態の開発を試みた。さらに、微視的なレベルで肝臓内薬物動態を制御できる分子設計の指針について考察した。肝臓は生体内の恒常性維持に重要な役割を果たしており、肝疾患には生命を左右する重篤なものが多いため肝臓内特定

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 臨床薬学講座 薬剤学研究室 (〒852-8521 長崎市文教町 1-14)

e-mail: koyo-n@mth.biglobe.ne.jp

*本総説は、平成 14 年度日本薬学会九州支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

部位への DDS は非常に意義深い。本総説では、肝臓内特定部位への DDS 開発において、投与形態の側面からアプローチを試み、著者が取り組んできたこれまでの研究成果及びその進展、将来性を紹介する。

2. 肝臓表面からの吸収を利用した新規投与形態の開発

肝臓癌などの局所疾患においては、薬物を肝臓内の病巣部位に限定して選択的に集積させることは、薬物の化学的、製剤学的修飾の手法では難しく、現在までのところ外科的切除を上回る薬物療法は少ない。経カテーテル動脈塞栓療法やエタノール局所注入療法などで良好な治療成果が報告されているが、この場合症例が限定されており、新規投与形態の開発が強く望まれている。

一方、静脈内投与や経口投与などの一般的な投与方法では、肝疾患治療薬が全身だけでなく、Fig. 1A に模式図を示すように肝臓内の非病巣部位へ一様に分布してしまうために、重篤な副作用が薬物治療の大きな障壁となっている。これらの問題を解決する有効な手段として、薬物を肝臓表面から肝細胞内部へ浸透させる投与形態は、Fig. 1B に示すように臓器中の病巣部位近傍に薬物が滞留する可能性が

極めて高いと推測される。例えば、肝臓癌の外科的切除後に抗癌薬を含有させた生体内分解性の粘膜付着性製剤を肝切除部分に直接貼付し、抗癌薬を持続放出させることにより肝臓癌の再発や合併症の防止、肝切除後の肝臓再生促進などが期待できる。

しかしながら、臓器表面からの薬物吸収に関する報告例は当時見当たらなかった。そこで新規投与方法に基づき肝臓内特定部位に効率よく薬物を集積させる DDS を確立することを目的として、肝臓表面からの薬物吸収メカニズム及び肝臓内分布を様々な角度から検討し、さらに臨床応用の可能性を考察した。

2-1. 肝臓表面からの薬物吸収メカニズム及び肝臓内分布 最初の段階として、肝臓表面からの薬物吸収性について検討した。Figure 1B に示すような円筒状のガラス製拡散セル（内径：9 mm，適用面積：0.64 cm²）を試作して、ラットの肝臓外側左葉表面へ貼付した拡散セルへ薬物溶液（100 μl）を直接投与することにより、吸収部位を肝臓表面のみに限定した実験系を確立した。¹⁾ 肝臓表面からの吸収性を評価するモデルとして用いた水溶性の有機アニオン系色素（phenolsulfonphthalein, PSP; bromphenol blue, BPB; bromosulfonphthalein, BSP）は、

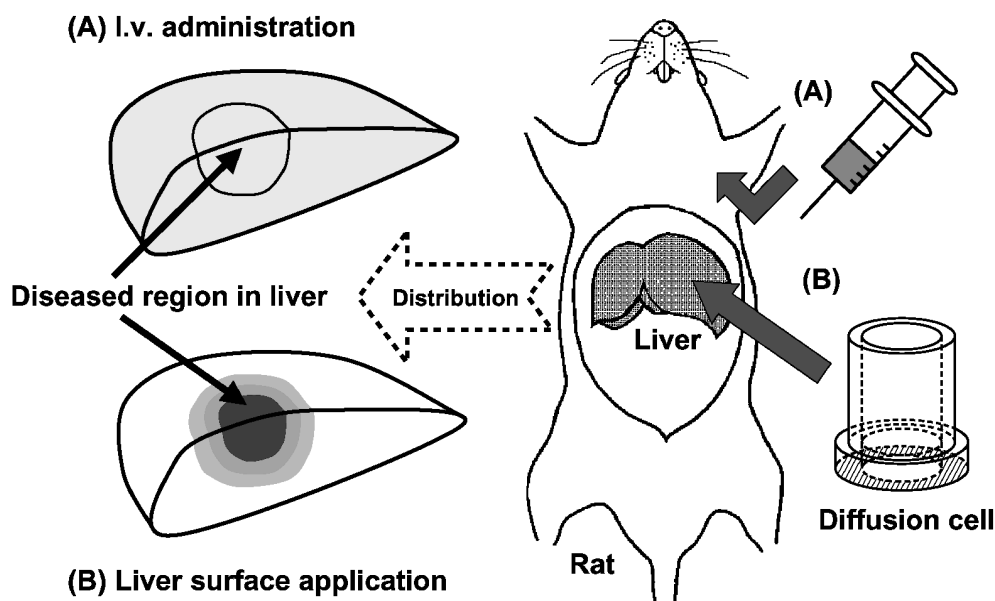


Fig. 1. Schematic Diagram of Liver Surface Application in the Rats Showing Proposed Difference in Intrahepatic Drug Distribution between I.V. Administration (A) and Liver Surface Application (B)

A cylindrical diffusion cell (i.d., 9 mm; area, 0.64 cm²) made by glass was employed to selectively study the absorption of a drug from the rat liver surface. The diffusion cell was attached to the left lateral lobe of the rat liver, using Aron Alpha biocompatible glue in the hatched region. The drug solution was added to the diffusion cell.

肝臓表面投与 6 時間後までに投与量の半分以上が吸収され、Fig. 2A に示す PSP と同様にいずれの有機アニオン系色素も血漿中へ出現し、胆汁中あるいは尿中へ効率よく排泄された。¹⁾ このことから、肝臓表面からの薬物吸収を初めて証明することができた。これらの有機アニオン系色素は、生理的 pH において大部分解離し、水溶性も高いため消化管からはほとんど吸収されないと考えられる。²⁾ したがって、難吸収性薬物の良好な投与経路として肝臓表面は有用であると考えられる。

肝臓表面からの吸収が最も良好であった PSP について、拡散セル内残存率の経時変化を調べたところ (Fig. 2B)、肝臓表面からの吸収が一次速度式に従うことが明らかとなった。³⁾ また、肝臓表面投与 6 時間後までの PSP の吸収率に、投与量依存性や有機アニオン輸送阻害剤の影響が認められなかった。³⁾ さらに、肝臓表面からの一次吸収過程を組み込んだ 2-コンパートメントモデルに基づいて、PSP の血漿中濃度推移を当てはめ計算したところ、fitting curve は実験値と良く一致し (Fig. 2A)、得られた一次吸収速度定数 (k_a) はいずれの投与量においてもほぼ等しい値を示した。これらの結果より、肝臓表面からの薬物吸収メカニズムに関して

は、受動的な輸送が支配的で、特殊な輸送系の寄与は小さいことが示唆された。

一方、各有機アニオン系色素の肝臓表面からの吸収率は、投与薬液へのアルブミン添加量に応じて低下した。アルブミンとの結合率の上昇に伴う、タンパク結合による薬物の見かけの分子量の増大により、肝臓表面からの薬物吸収が大きく抑制されることが明らかとなった。⁴⁾ そこで、分子量の異なる 4 種類のデキストラン (fluorescein isothiocyanate dextran, FITC-dextran; FD-4, FD-10, FD-40, FD-70; 分子量: 4400, 9300, 40500, 69000) を用いて、肝臓表面からの吸収性と分子量との関連について考察した。⁵⁾ 肝臓表面投与 6 時間までに、FD-4 は約半分吸収されたのに対し FD-40 や FD-70 の吸収率は 5% 以下であり、肝臓表面からの吸収率は分子量に大きく依存した。また、いずれの FITC-dextran についても肝臓表面から 100% 吸収されていないに関わらず、投与 6 時間後における肝臓中残存量は静注時より多かった (Fig. 3)。さらに、肝臓表面投与後の FITC-dextran の肝臓/血漿中濃度比は、静脈内投与と比較してはるかに大きく、肝臓表面投与による肝集積性の高さが示された。比較的高分子量の FITC-dextran が肝臓表面から吸収され、

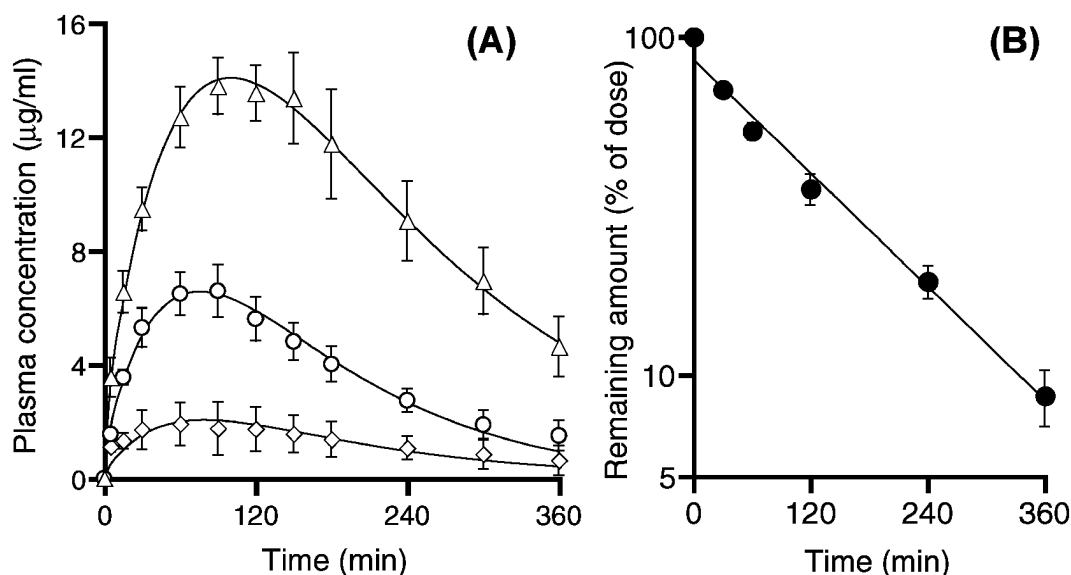


Fig. 2. Plasma Concentration Profiles of Free Phenolsulfonphthalein (PSP) at Different Doses (A) and Semi-Log Plot of Free PSP Remaining in Diffusion Cell at a Dose of 0.3 mg (B) after Application to the Rat Liver Surface

(A) The doses of PSP are 0.3 mg (\diamond), 1 mg (\circ) and 3 mg (\triangle). Each point represents the mean \pm S.E. of four experiments. Curves show simulated functions by use of the pharmacokinetic parameters obtained by curve-fitting based on a two-compartment model with first-order absorption from the liver surface. (B) Each point represents the mean \pm S.E. of four experiments. The first-order absorption rate constant k_a of PSP was calculated to be $6.9 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ from the linear relationship (correlation factor: 0.99).

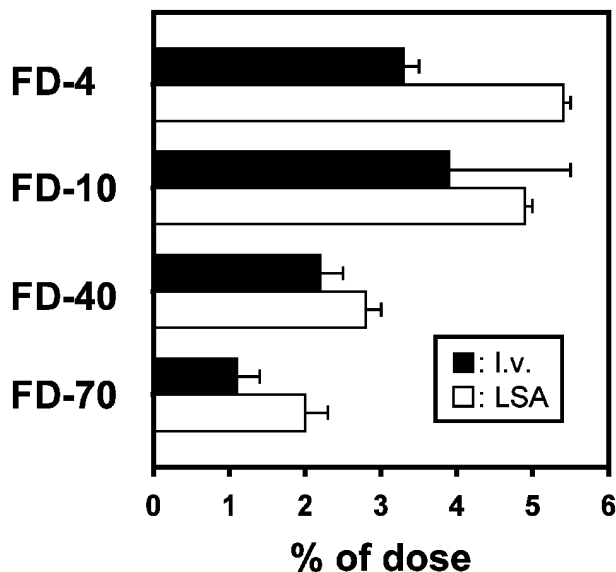


Fig. 3. Recovery of Fluorescein Isothiocyanate Dextran (FITC-Dextran, FD) with Different Molecular Weights in Liver at 6 h after I.V. Administration or Application to the Rat Liver Surface (LSA) at a Dose of 5 mg

FD-4: Mw 4400, FD-10: 9300, FD-40: 40500, FD-70: 69000. Each column represents the mean \pm S.E. of at least four experiments.

高い肝臓移行性を示したことより生理活性ペプチドなどにおいて作用の持続化や副作用の軽減を目的とする場合、肝臓表面への投与が有効ではないかと考えられる。

分子量の増大に伴う肝臓表面からの薬物吸収性の低下が明確に理解でき、肝臓表面からの吸収性と分子量との間には何らかの相関性があるものと考えられる。そこで、受動輸送を介した薬物の消化管吸収に関して提唱されている関係式^{6,7)}に基づいて、分子量の異なる各化合物の肝臓表面からの k_a と分子量の平方根の逆数の関係をプロットしたところ、相関性の高い直線関係が得られた (Fig. 4)。したがって、肝臓表面に投与された薬物は、肝臓表面膜上皮の細孔あるいは細胞間隙といった均一な膜を透過して吸収されるものと推測される。さらに、肝臓表面から吸収される分子量の限界は、Fig. 4の回帰式の x 軸切片より約 7 万程度であると推測された。⁵⁾ この分子量はこれまでに検討されている腹膜における値 (約 5 万)^{8,9)} より大きく、肝臓表面からの良好な薬物吸収性が証明された。

薬物の分子量に加えて、脂溶性が肝臓表面における薬物の膜透過性に大きな影響を及ぼすものと予想される。そこで、脂溶性の異なる薬物の肝臓表面か

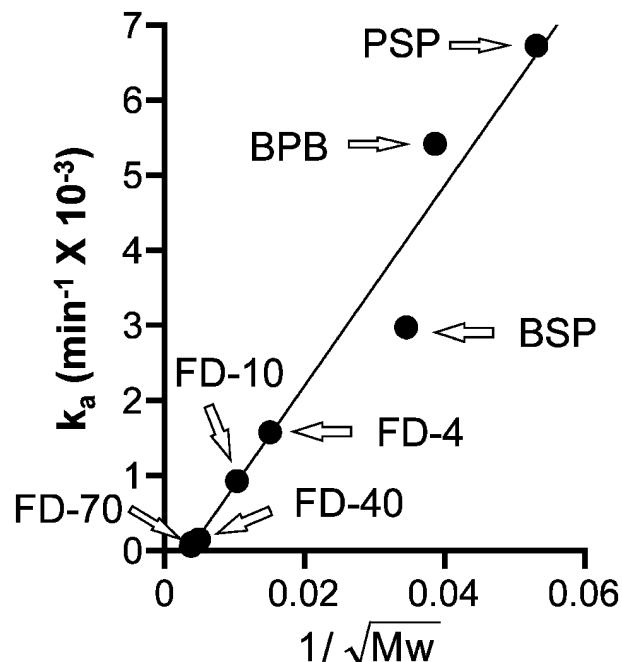


Fig. 4. Relationship between the Molecular Weight (Mw) and First-Order Absorption Rate Constant (k_a) of FITC-Dextran and the Other Compounds with Different Molecular Weights

PSP: phenolsulfonphthalein, BPB: bromphenol blue, BSP: bromosulfonphthalein. The k_a value was calculated from the amount remaining in the diffusion cell at 6 h after application to the rat liver surface. Each point represents the mean of at least four experiments. A linear relationship was observed between the k_a and the reciprocal value with square root of molecular weight (correlation factor: 0.96).

らの吸収動態を検討したところ、薬物の脂溶性の上昇に伴い肝臓表面からの k_a は増加する傾向を示し、薬物の物理化学的性質 (分子量、脂溶性) に基づいて、肝臓表面からの薬物吸収速度を正確に把握できる可能性が示された。

2-2. 肝臓表面からの薬物吸収動態の制御 肝臓への持続的な薬物送達や副作用の軽減を目的として、実際の臨床において薬物の製剤設計を行う場合、肝臓表面近傍での薬物の滞留性や徐放性を向上させることは重要な課題となる。そこで、臨床へ応用可能な肝臓表面適用製剤を開発する基礎的な段階として、肝臓表面からの薬物吸収動態に及ぼす投与薬液の容量や適用面積の影響を検討した。¹⁰⁾ PSP 1 mg を 100, 200, 334 μ l の容量で拡散セルを用いて肝臓表面投与した場合、投与容量の増大に伴い血漿中からの PSP の消失は遅延した。また、肝臓表面からの PSP の見かけの透過係数は、拡散セルの適用面積に関わらずほぼ同じ値となり、薬物吸収特性

の観点では肝臓表面は均一であることが示唆された。したがって、投与容量及び適用面積により肝臓表面からの薬物吸収動態の予測が可能であると考えられる。一方、適用面積が一定の場合の肝臓表面投与実験の結果とは異なり、実際の腹腔内投与においては投与容量の増大に伴い薬物吸収に寄与する表面積の増大が予想された。肝臓表面近傍に腹腔内投与する場合、より高い粘性、組織（生体膜）付着性などを有する添加剤を選択する必要があることも明らかとなった。

そこで、薬液の粘度を増大させる目的で、粘性添加剤として carboxymethylcellulose や polyvinyl alcohol を添加した製剤の条件を検討した。¹¹⁾ 肝臓表面投与後 6 時間までの PSP の吸収率及び k_a は、粘性添加剤存在時では有意に低下しており、粘性の増大により肝臓表面からの薬物吸収を制御できることが明らかとなった。また粘性添加剤の種類により、肝臓表面からの薬物吸収動態への影響が異なる可能性が示された。さらに、吸収促進剤の効果について、saponin などが肝臓表面からの薬物吸収促進効果を有することを明らかにした。

2-3. 肝臓表面吸収後の肝臓内特定部位への薬物分布とその制御 前項までに、肝臓表面からの薬物吸収メカニズム及び吸収を制御するための製剤学的な基礎的情報を得ることができた。次の段階とし

て、肝臓表面投与後の肝臓内特定部位への薬物分布に関して、肝臓を Fig. 5A に示すように部位分けして、局所移行動態を薬動学的に評価した。外側左葉中の投与部位（拡散セル直下）である site 1 における PSP (Fig. 5B) や FD-4 の肝臓中濃度は、投与部位以外の外側左葉 (site 2) 及び非投与葉 (site 3) と比較して有意に高く推移し、その濃度曲線下面積 AUC は血漿中の AUC よりはるかに高い値を示した。一方、静脈内投与の場合、肝臓内各部位の PSP 及び FD-4 濃度に部位差は認められなかった。したがって、肝臓表面投与法による薬物の投与部位近傍での高いアベイラビリティーが明らかとなった。

腹腔内の肝臓表面の漿膜上皮は単層扁平上皮細胞から成り、¹²⁾ 肝実質細胞と上皮との間は結合組織で支持されており、その中に毛細血管が分布している。肝臓表面の漿膜上皮を透過した薬物は、結合組織を拡散する間に毛細血管へ流入するか、直接肝実質細胞へ到達すると考えられる。毛細血管へ流入した薬物は、肝臓内の類洞へ分布し、肝臓内の実質細胞へ移行する。したがって、類洞へ到達した薬物の肝臓への移行動態を制御することで、より高度な肝臓内特定部位への DDS が達成できるものと思われる。

一方、薬物ターゲティングの立場から、高分子物質の持つ様々な特性を一般薬物の体内移行動態の制

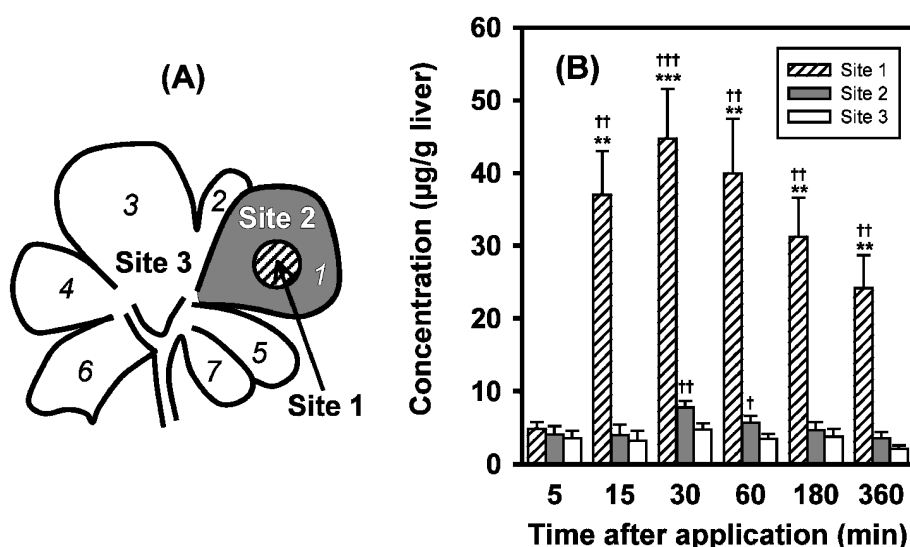


Fig. 5. Scheme of Rat Liver Lobes (A) and Liver Concentration of PSP in Different Regions after Application to the Rat Liver Surface at a Dose of 1 mg (B)

(A) 1: left lateral lobe, 2: left medial lobe, 3: right medial lobe, 4: right lateral lobe, 5: caudate lobe, 6: quadrate lobe, 7: papillary process lobe. Site 1: region where diffusion cell was attached, Site 2: applied lobe except for Site 1, Site 3: non-applied lobes. (B) Each bar represents the mean \pm S.E. of at least seven experiments. Significantly different from the result at site 2 (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$) or site 3 ($p < 0.05$, †† $p < 0.01$, ††† $p < 0.001$).

御に利用する試みが注目を集めている。高分子性の薬物あるいは高分子化修飾した薬物の体内動態を決定する因子の内、最も重要な肝臓での取り込みと分解を規定する物理化学的、生物学的特性などの基本的要因を整理するために、電荷や分子サイズなどの物理化学的特性あるいは糖残基導入の影響を著者らはこれまでに検討してきた。

高分子物質の肝臓移行動態を支配する物理化学的要因の1つと考えられる電荷の影響を明らかにするために、分子量約7万のデキストラン及びアルブミンを基本骨格に持つ電荷の異なるモデル高分子誘導体を合成した。薬物の肝臓移行動態の定量的評価を可能とする肝灌流実験解析系¹³⁾を中心として、*in vivo* 全身分布実験や遊離肝細胞を用いた *in vitro* 実験を組み合わせた実験を用いて系統的に検討した。^{14,15)} 体内挙動制御の視点から考察すると、高分子薬物を循環血液中に局在させたい場合には電荷を負あるいは中性に設定し、逆に高分子薬物を肝臓へ送り込みたい場合には、正電荷を導入することが基本的条件の1つであることが示された。さらに、正

電荷を導入した場合には、肝構成細胞表面に高密度に吸着し緩徐に細胞内に取り込まれることを臓器レベルで定量的に解明した。電荷を有する高分子キャリアーの長所を考慮して設計された、抗癌薬マイトマイシンCとデキストランとの結合体について、肝臓移行に対して同様な電荷の効果を得ており、^{16,17)} 臨床における治療効果も確認された。^{18,19)}

さらに、高分子物質の糖鎖構造を認識する生物学的機構の効果を取り上げ、ガラクトース残基を導入したアルブミン誘導体 (lactosaminated bovine serum albumin, Lac-SA) を合成して、その肝臓移行動態を正電荷を持つ cationized BSA (Cat-BSA) と比較した。得られた薬動学的パラメータを Fig. 6 に整理しているが、Lac-BSA は結合の capacity (site 数) の点では Cat-BSA に劣るものの、肝実質細胞への親和性 (K_d) ははるかに強く、かつ高い内在化速度 (k_{int}) を有することが明らかとなった。^{14,15,20,21)} したがって、肝臓内の細胞特異性が高く、速やかに細胞内へ取り込まれる2点が糖残基の導入を利用した薬物ターゲティング技術の最も大き

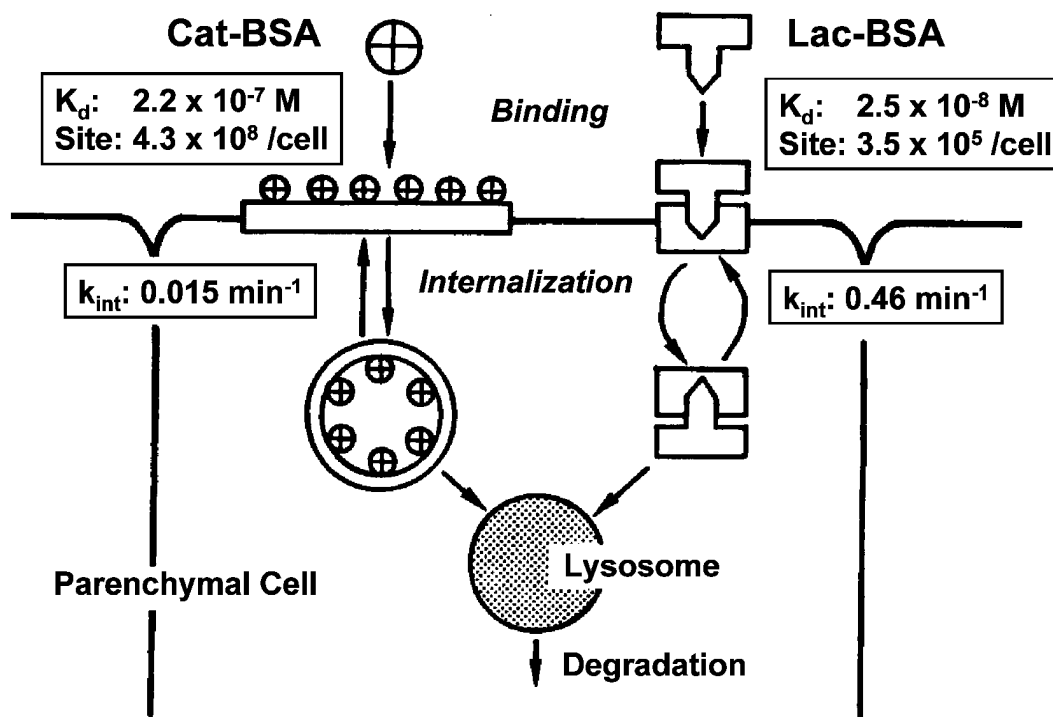


Fig. 6. Schematic Diagram for Pharmacokinetic Parameters of Hepatic Uptake of Cationized Bovine Serum Albumin (Cat-BSA) and Lactosaminated Bovine Serum Albumin (Lac-BSA)

Binding parameters (dissociation constant K_d and binding site) of Cat-BSA and Lac-BSA were obtained by *in vitro* association experiments using isolated rat parenchymal cells.^{14,20)} The internalization rate constant k_{int} of Cat-BSA was estimated from the relationship between the bound amount *in vitro* association experiment and the steady-state uptake rate in the rat liver constant infusion system.¹⁵⁾ The k_{int} for Lac-BSA was obtained by EDTA-wash experiment.²⁰⁾

な利点になると考えられる。

このような系統的な薬動学的解析を通じて、薬物の肝臓移行動態を微視的なレベルで制御するための分子設計指針を得ることができた。そこで、肝臓表面適用製剤の粘性や生体膜付着性を調節し、薬物の化学修飾などによる肝指向性増強の手法と組み合わせることで、理想的な肝臓内特定部位への薬物送達を期待される。

2-4. 肝臓表面投与を臨床応用するための基礎的検討 肝臓表面投与を実際に適用する肝疾患時には、薬物体内動態の変動が予想される。そこで、肝臓表面投与を臨床応用するための基礎的検討として、肝障害を引き起こす CCl_4 あるいは D-galactosamine で処理した肝疾患モデルラットにおける肝臓表面投与後の薬物吸収動態を検討した。²²⁾ コントロール (未処理群) と比較して、 CCl_4 処理群では PSP の肝臓表面からの k_a が若干上昇したのに対し、 D-galactosamine 処理群では逆に低下した。さらに、分子量の異なる他の化合物においても同様の傾向が見られた。したがって、肝臓表面からの薬物

吸収性に関して顕著な変化は認められないものの、肝疾患群により若干異なる可能性が示唆された。さらに、肝臓癌への適用を想定して、肝切除後 3 及び 7 日後のラットを用いて検討したが、肝切除に伴う生理学的変化の影響で肝臓表面からの薬物吸収に変動は見られたものの、極端な低下は認められなかった。

これまでの検討では、肝臓表面からの薬物吸収性や肝臓内分布を詳細に検討するために吸収部位を拡散セルで限定した実験系を用いた。そこで次の段階として、肝臓表面に対する実際の投与形態を想定した、継続的な微量薬物注入を試みた。^{23,24)} 腹腔内の肝臓表面 (外側左葉) 又は小腸近傍へ PSP を微量連続注入した場合、肝臓表面投与時に速やかな吸収が観察された (Fig. 7A)。2-コンパートメントモデルを想定した当てはめ計算より得られた k_a は、肝臓表面投与の方が、小腸近傍投与時よりも有意に大きな値を示した。さらに、肝臓を投与葉とそれ以外の葉に分けて PSP の濃度を測定したところ、静脈内投与の場合濃度差は見られなかったが、肝臓表

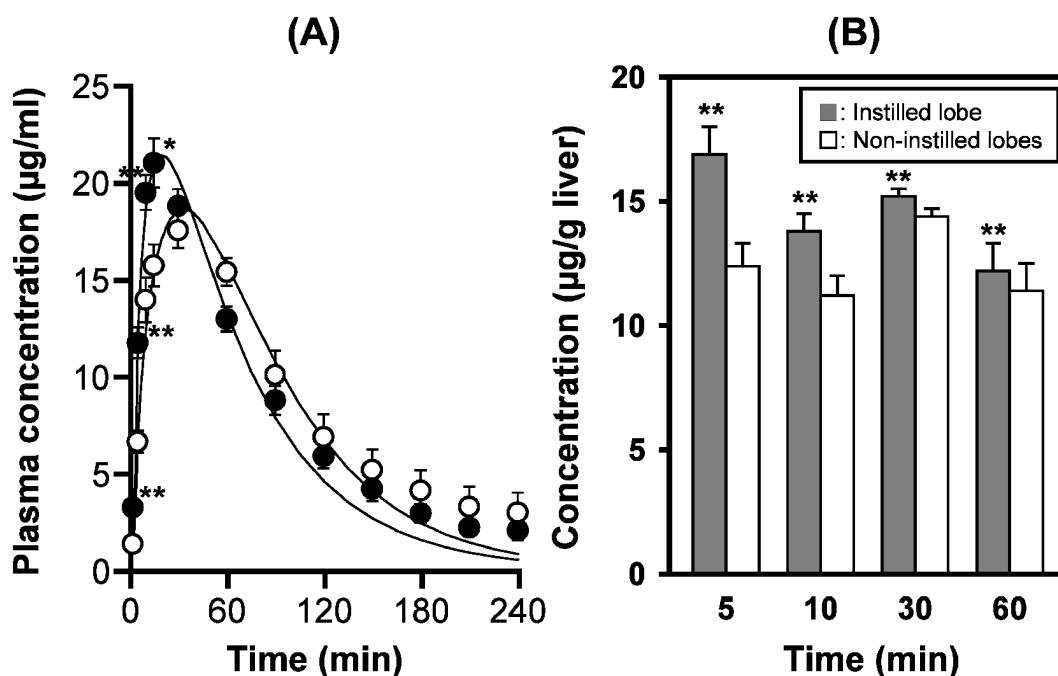


Fig. 7. Plasma Concentration Profiles of PSP after Continuous Microinstillation to Liver Surface or Small Intestine in Rats (A) and Concentration of PSP in the Left Lateral Lobe and the Other Lobes after Continuous Microinstillation to the Rat Liver Surface (B)

(A) The PSP solution ($10 \text{ mg/ml} \times 235 \mu\text{l}$) was instilled using a polyethylene tube fixed by the clamp on the surface of the liver (left lateral lobe) (●) or small intestine (○) at a flow rate of 0.047 ml/min with an infusion pump. Each point represents the mean \pm S.E. of at least four experiments. Significantly different from the result at small intestine (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$). Curves show simulated functions by use of the pharmacokinetic parameters obtained by curve-fitting based on a two-compartment model with first-order absorption. (B) Each point represents the mean \pm S.E. of at least four experiments. Statistical significance between PSP concentration in the instilled lobe (lobe 1, Fig. 5A) and non-instilled lobes (lobes 2–7, Fig. 5A) with the use of paired t -test (** $p < 0.01$).

面へ微量薬物注入した場合は、投与薬の PSP 濃度がそれ以外の濃度よりも有意に高い値を示した (Fig. 7B). 腹腔内への瞬時投与の結果²⁵⁾と比較して、腹腔内からの薬物吸収性及び肝臓移行性が有意に高くなる傾向が微量連続注入において顕著に認められた。したがって、投与部位及び投与方法を工夫できる微量連続注入によって、投与部位近傍からの薬物吸収が達成でき薬物の部位選択的な局在化を高められるものと推察される。

3. 肝臓表面投与方法に関する研究の進展, 将来性

肝臓表面からの薬物吸収メカニズムなどに関して、これまでに得られた情報は、臨床に直接応用できる訳ではないが、肝疾患治療を考えていく上での基礎的知見になるものと期待される。本研究をさらに進展させるために、癌化学療法への肝臓表面投与方法の適用を目的として、抗癌薬 5-fluorouracil (5-FU) を選択し検討した。拡散セルを用いて 5-FU を肝臓表面へ投与したところ、5-FU は肝臓表面から 6 時間までに約 70% が一次速度式に従って吸収され、分子量から予測される k_a を示した。さらに、5-FU は肝臓内の拡散セル直下部分に高度に分布し、その他の肝臓内の部位及び他臓器では検出されなかった。したがって、肝臓表面投与方法により抗癌薬の全身移行を低く抑え、肝臓内の投与部位近傍へ選択的かつ持続的に送達できる可能性が示唆された。

さらに、アンチセンスやプラスミド DNA などの遺伝子医薬品を臓器内特定部位へ選択的に導入するための手段として、肝臓表面への投与が有用である可能性を報告した。^{26,27)} 本投与方法を利用して、高い細胞特異性を与える糖鎖認識機構を具備したキャリアー/プラスミド DNA 複合体を用いることで、安全で特異性が極めて高い遺伝子発現が期待できる。また、臓器障害性を有する毒性物質やその遺伝子を標的化する手法として応用し、肝臓内の特定部位が障害されている動物モデルの作製について基礎的な知見を得ている。²⁸⁾

新規投与形態を開発するための初めての試みとして肝臓に着目したが、臓器表面への薬物の直接投与は他の腹腔内臓器においても可能であり、これまでに腎臓,^{29,30)} 胃漿膜,^{31,32)} 盲腸漿膜³³⁾ 及び小腸漿膜表面からの薬物吸収性や臓器分布について検討を加えている。卵巣癌や腹膜転移などに対する腹腔内化学

療法及び腹膜透析患者の老廃物交換の場として腹腔は重要であり、腹腔内臓器表面からの薬物吸収特性は生理学的見地からも非常に興味深い。そこで、腹腔内投与された薬物の吸収に対する各臓器表面からの吸収の寄与や吸収特性の違いを考慮して、腹腔内投与後の薬物体内動態の再構築を試みている。このような生理学的な基礎的知見は近年注目されている腹膜透析における腹膜機能低下の原因究明にもつながると考えられ、臨床薬物治療への応用が期待できる。

4. おわりに

肝臓などの臓器表面からの吸収を利用した肝臓内特定部位への DDS は、従来の既成概念にとらわれないユニークな発想に特色を持ち、独創性が高く、生理活性物質やゲノム製剤などの臨床治療薬の適用拡大や新しい疾患に対する治療法の確立に大きく寄与するものと期待される。また、これまでに開発してきた実験・解析系は、生理学など多方面の研究分野に応用できる可能性を持っている。

謝辞 本研究は、長崎大学薬学部薬剤学研究室及び京都大学薬学部薬剤学講座において行われたものであり、御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました中村純三 長崎大学教授、瀬崎 仁 京都大学名誉教授、並びに橋田 充 京都大学大学院教授に衷心より深甚なる謝意を表します。また、種々の有益な御助言と御指導を戴いた佐々木 均 長崎大学教授、山本 昌 京都薬科大学教授、高倉喜信 京都大学大学院教授、柴田敏之 神戸大学助教授、中嶋幹郎 長崎大学助教授、向 高弘 京都大学大学院助手、並びに川上 茂 京都大学大学院助手に深謝します。

また本研究は、多くの大学院生、4 年生の御協力のもと始めて遂行することができたものであり、深く感謝の意を表します。なお、本研究の一部は文部科学省及び日本学術振興会科学研究費からの援助によるものであり、併せて感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Nishida K., Sato N., Sasaki H., Nakamura J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**, 867-870 (1994).
- 2) Shanker L. S., Tocco D. J., Brodie B. B., Hogben C. A. M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **123**, 81-88 (1958).

- 3) Nishida K., Sato N., Sasaki H., Nakamura J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**, 227–231 (1995).
- 4) Nishida K., Sato N., Sasaki H., Nakamura J., *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1548–1550 (1995).
- 5) Nishida K., Sato N., Sasaki H., Nakamura J., *J. Drug Target.*, **4**, 141–150 (1996).
- 6) Koizumi T., Arita T., Kakemi K., *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 413–420 (1964).
- 7) Koizumi T., Arita T., Kakemi K., *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 421–427 (1964).
- 8) Hirszel P., Chakrabarti E. K., Bennett R. R., Maher J. F., *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **30**, 625–629 (1984).
- 9) Flessner M. F., Dedrick R. L., Schultz J. S., *Am. J. Physiol.*, **248**, F413–F424 (1985).
- 10) Nishida K., Sato N., Nakakoga Y., Mukai T., Sasaki H., Nakamura J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **49**, 976–980 (1997).
- 11) Nishida K., Nakakoga Y., Sato N., Kawakami S., Mukai T., Sasaki H., Sakaeda T., Nakamura J., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 397–402 (2000).
- 12) Nagy J. A., *Kidney Int.*, **56**, S2–S11 (1996).
- 13) Nishida K., Tonegawa C., Kakutani T., Hashida M., Sezaki H., *Pharm. Res.*, **6**, 140–146 (1989).
- 14) Nishida K., Tonegawa C., Nakane S., Takakura Y., Hashida M., Sezaki H., *Int. J. Pharm.*, **65**, 7–17 (1990).
- 15) Nishida K., Mihara K., Takino T., Nakane S., Takakura Y., Hashida M., Sezaki H., *Pharm. Res.*, **8**, 437–444 (1991).
- 16) Sato K., Itakura K., Nishida K., Takakura Y., Hashida M., Sezaki H., *J. Pharm. Sci.*, **78**, 11–16 (1989).
- 17) Hashida M., Atsumi R., Nishida K., Nakane S., Takakura Y., Sezaki H., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **13**, 441–447 (1990).
- 18) Honda K., Satomura K., Hashida M., Sezaki H., *Gan To Kagaku Ryoho*, **12**, 530–535 (1985).
- 19) Tanigawa N., Hashida M., Sezaki H., Fujii M., Shiraishi T., Harima Y., Arimoto A., Honda K., Hanafusa T., Mori K., *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, **85**, 1143–1146 (1984).
- 20) Nishida K., Eguchi Y., Takino T., Takakura Y., Hashida M., Sezaki H., *Pharm. Res.*, **8**, 1253–1257 (1991).
- 21) Nishida K., Takino T., Eguchi Y., Yamashita F., Hashida M., Sezaki H., *Int. J. Pharm.*, **80**, 101–108 (1992).
- 22) Nishida K., Honda T., Nakashima M., Sasaki H., Nakamura J., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 988–993 (2003).
- 23) Nakamura J., Yoshida Y., Mera K., Mukai T., Nishida K., Sasaki H., *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 713–715 (1999).
- 24) Nishida K., Yoshida Y., Mukai T., Kawakami S., Sakaeda T., Nakashima M., Sasaki H., Nakamura J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 1341–1346 (2001).
- 25) Nishida K., Amagishi H., Sasaki H., Nakamura J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**, 1032–1035 (1995).
- 26) Kawakami S., Hirayama R., Shoji K., Kawanami R., Nishida K., Nakashima M., Sasaki H., Sakaeda T., Nakamura J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **294**, 46–50 (2002).
- 27) Hirayama R., Kawakami S., Nishida K., Nakashima M., Sasaki H., Sakeda T., Nakamura J., *Pharm. Res.*, **20**, 328–332 (2003).
- 28) Mukai T., Mera K., Nishida K., Nakashima M., Sasaki H., Sakaeda T., Nakamura J., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1494–1497 (2002).
- 29) Kawakami S., Horimoto T., Nishida K., Hirayama R., Mukai T., Nakashima M., Sasaki H., Sakaeda T., Nakamura J., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 928–930 (2002).
- 30) Nakamura J., Horimoto T., Hirayama R., Mukai T., Nakashima M., Sasaki H., Nishida K., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1049–1051 (2003).
- 31) Nakamura J., Tsurumaru A., Mera K., Mukai T., Nishida K., Sasaki H., *Pharm. Pharmacol. Commun.*, **5**, 519–522 (1999).
- 32) Mukai T., Tsurumaru A., Mera K., Nishida K., Nakamura J., Sasaki H., Sakaeda T., *Pharm. Pharmacol. Commun.*, **5**, 609–614 (1999).
- 33) Nishida K., Nose S., Kuma A., Mukai T., Kawakami S., Nakashima M., Sasaki H., Sakaeda T., Nakamura J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **54**, 1005–1009 (2002).