

# 医工薬／産官学連携の研究体制を特徴とするPLGAナノスフェアシステムのプラットフォームとナノメディカルシステムへの展開および実用化

Development toward Industrialization of Nanomedical System Based on PLGA Nanosphere Platform by Cooperation Characterized Medical, Technological and Pharmaceutical Academia, Industry and Government

ホソカワミクロン株式会社<sup>1)</sup>、愛知学院大学<sup>2)</sup>

HOSOKAWA MICRON CORPORATION<sup>1)</sup>, Aichi Gakuin University<sup>2)</sup>

辻本 広行<sup>1)</sup>、川島 嘉明<sup>2)</sup>

Hiroyuki TSUJIMOTO<sup>1)</sup>, Yoshiaki KAWASHIMA<sup>2)</sup>

## Abstract

Drug-loaded PLGA nanospheres prepared using the emulsion solvent diffusion (ESD) method developed by Kawashima's group were established as new sustained release carriers for delivering bioactive substance like peptide and protein. However nano composite technologies need to be introduced to practical use of the drug-loaded PLGA nanospheres and to application of nanospheres into a desirable dosage form having a new function. Scale-up of such nanosphere composite production and mechanical sterilization of the preparations were successfully achieved by cooperation with academia, industry and government team under the funding by NEDO. We have developed several new particle design methods and nano-composite processing technologies, including the scale-up procedure and mechanical sterilization process during PLGA nanosphere preparation. It was found that this technology could be applied further to not only pharmaceuticals, including tablets, injection, topical creams, powder inhalation (DPI) but also cosmetic delivery system and medical devices such as stents and balloon catheters. In 2005, we have firstly launched a new hair restoration named "NanoImpact," involving several crude drugs loaded into PLGA nanospheres as well as functional skin-care cosmetic "NanoCrysphere" which has provitamin C-loaded PLGA nanospheres etc. A nano-drug-delivery system (DDS) using PLGA nanosphere system cooperated is going on their clinical trials. This paper describes in part the clinical research and the PLGA nanosphere technologies based on our DDS platforms.

## 要旨

川島らが考案した晶析現象 (*Emulsion Solvent Diffusion*, ESD 法) で作製される PLGA ナノスフェアは、水溶性から疎水性まで種々の薬物に適用でき、粘膜付着・侵入性があり薬物吸収サイト指向性である (一次ターゲティング)。さらに、マクロファージに貪食されたり、細胞膜透過性が示され (二次ターゲティング)、これらの機能が表面改質によりさらに増大することも明らかにされてきた。

これらの基盤技術を礎に、著者らは、『テラーメイド型 PLGA ナノスフェアシステムをプラットフォームとしたナノメディカルシステム』の構築とその実用化を目指し、2001 年より 10 年かけ、主に医薬工／産官学連携の研究体制を構築し、NEDO (新エネルギー・産業技術総合開発機構) などの国家プロジェクト採択の特色を活かした実用化研究を初めて進めることができた。

その結果、本研究の特色はラボレベルから生産レベルまで工程管理がなされ、PLGA ナノ粒子設計法をビジネスモデル化でき、臨床開発が進められ、現在、いくつかのプロジェクトでは治験段階にきている。また、機能的スキンケア化粧品、育毛剤などの開発の成功は産学の両研究チームの固いチームワークによるものである。

● **Keywords** - PLGA nanosphere, nano DDS, stent, balloon catheter, skincare, cosmetic, hair restorations

## はじめに

高分子微粒子を利用した薬物の徐放型 DDS の開発研究が数多くなされてきた。その中で最も成功した例は、生分解性の乳酸グリコール酸共重合体 (PLGA) を基剤とした LHRH 封入マイクロスフェアの実用化である。これによって、一ヶ月または三ヶ月一回投与の長期徐放治療システムが開発され、従来の治療法を一変させ多大な社会貢献をしている。

本仲井賞の受賞者である川島らは、上記 PLGA マイクロスフェアの粒子径をさらに小さなナノメートルサイズにすることによりマイクロスフェアには見られない新機能の創生と、従来からの皮下注射投与に替わる患者にやさしい新しい非侵襲的投与法（経口投与法や経肺、経皮投与法）の確立を目指して多機能性 PLGA ナノスフェア（第二世代マイクロスフェア）の開発に取り組むことにした。

この課題の克服は、高齢化社会に入り医療費の抑制が国家レベルで求められており、生物学的利用率の高い効率的なナノメディシン治療システムの開発とテーラーメイド化による患者のコンプライアンス向上と適正治療の実現、その結果もたらせる社会復帰を含めた社会問題の解決への寄与が期待された。

著者らは本研究プロジェクトにおいて、産官学の連携により長年にわたり PLGA によるナノ DDS 開発を進め、PLGA ナノスフェアシステム（特許出願 28

件）を構築してきた。その結果、基礎研究だけに留まらず、本技術の実用化と生産性に関しても十分な成果を得つつあって、化粧品や育毛剤などへの応用では 2004 年から上市を果たしている。また、医薬品などの製剤分野では、現在、遺伝子治療薬の分野（経口型核酸医薬製剤（大腸炎）、医療デバイス（血管狭窄））への臨床応用（治験準備）が進められている。

本稿では、筆者らがこれまで取り組んできた PLGA ナノ粒子システムをプラットフォームとするナノメディシン DDS の臨床研究開発の一端を紹介する。

## 1. 事業化の経緯と状況

今年で創業 94 年を迎えたホソカワミクロン(株)は世間からは『粉体技術・機械メーカー』として認知されているが、1980 年代からナノテクの重要性に着目しナノ粒子の用途開発に力を入れてきた。2000 年にはコーポレートビジョンに新素材の開発を前提にしたマテリアル事業の立上げが謳われ、2002 年の国際ナノテク総合展では第 1 回ナノテク大賞を受賞している。この対象技術は当時（2002～2005 年）、NEDO からの大型国家プロジェクトの委託を受け、岐阜薬科大・川島研究室のナノ粒子生成に関するオリジナル研究技術と当社の機械的粒子複合化技術を組合せ、吸入性と吸収効率に優れたナノコンポジット型粉末吸入（DPI）製剤を開発するもので、機械メーカーからのこの分野での受賞は快挙であった。

Table 1 ホソカワミクロンの PLGA ナノフェア技術の事業展開

| 年               | DDS 研究開発（大学・国プロ）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 化粧品事業（PLGA ナノスフェア配合化粧品・バルクの販売）                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 受賞・表彰                                                                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2001            | <b>国プロ</b><br>・NEDO「基盤技術研究促進事業」「生体適合性の高分子ナノコンポジット粒子を応用した DDS 開発（経肺用 DDS 製剤開発）」（岐阜薬科大・川島教授）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DDS 水平展開<br>派生技術                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                   |
| 2002            | <b>共同研究（機能性化粧品・育毛剤分野への展開）</b><br>・機能性化粧品の機能性・安全性評価（県立広島大・三羽教授）<br>・育毛剤の皮膚浸透性評価（県立広島大・三羽教授）<br>・PLGA ナノスフェアのがん転移抑制に関する評価（県立広島大・三羽教授）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 事業化                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 第 1 回ナノテク大賞(大賞)                                                                                                                                                   |
| 2003            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |
| 2004            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 「NanoCryosphere prime シリーズ」<br>（美白用美容液）2004.10～通信販売開始                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 化粧品製造業許可<br>（大阪・枚方研究所）                                                                                                                                            |
| 2005            | <b>共同研究（ナノメディシン分野への展開）</b><br>①アトピー治療用 DDS 経皮製剤（阪大医・森下教授）<br>②ナノスフェア積層ステント（九大医・江頭准教授）<br>③難治性肺疾患治療用経肺 DDS 製剤（九大医・江頭准教授）<br>④経口用 DDS 製剤（愛知学院大・川島教授）<br>⑤肺線維症治療用経肺 DDS 製剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 「NanoCryosphere Sensitive シリーズ」<br>（アトピー用美容液）<br>「NanoCryosphere Grand Cru シリーズ」<br>（美白・アンチエイジング美容液）                                                                                                                                                                                                                                    | 製造販売業許可<br>（大阪・枚方研究所）                                                                                                                                             |
| 2006            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 「NanoImpact」<br>（男性用頭皮料）<br>2006.5～500 名限定特別会員制<br>2006.8～一般会員制へ移行                                                                                                                                                                                                                                                                      | 化粧品製造業取得（奈良・五條工場）<br>2006.8～TVCM:育毛剤<br>2006.10～TVCM:化粧品クレスナー<br>雑誌・新聞・ラジオ・WEB・販促等、etc.<br>粉体工学会（技術賞）                                                             |
| 2007<br>～<br>現在 | <b>国プロ</b><br>1) 2007 年度：地域新生コンソーシアム研究開発事業（近畿経済産業局）<br>（阪大）「新規核酸医薬 SMAP デコイの医薬品原形としての開発」<br>2) 2007～2008 年度：NEDO 橋渡し促進技術開発<br>（アンジェス MG、東興メディキット、阪大）「再発予防を目的とした薬剤溶出型 PTM バルーンカテーテルの研究開発」<br>3) 2007～2008 年度：厚生労働科学研究「医療機器開発推進研究事業」<br>（九大）「分子標的薬溶出・生体吸収性ステントの創製と臨床応用」<br>4) 2008～2009 年度：地域イノベーション研究開発事業（近畿経済産業局）<br>（ジェンデザイン、アンジェス MG、阪大）「新規核酸医薬ハイブリッド SMAP デコイの医薬品原形としての開発」<br>5) 2008～2010 年度：財団法人 テルモ科学技術振興財団（特定研究助成）<br>（九大、産総研）「我が国発世界標準の生体完全吸収性 DDS ステントの開発」<br>6) 2008～2012 年度：先端医療開発特区（スーパー特区）、九大/日本の独創的な技術に基づいた情報型先進医療システム開発（革新的な医療機器の開発）<br>7) 2010 年度：地域イノベーション創出研究開発事業「核酸含有 PLGA ナノ粒子技術を用いた経口 DDS 製剤の研究開発」 | <b>OEM・PLGA ナノスフェアバルク販売</b><br>（大手エステ・皮膚科クリニック・宝飾・化粧品会社等への納入）<br>「NanoImpact」<br>（男性用薬用育毛剤）2007.9～<br>「NanoImpact Lady」<br>（女性用薬用育毛剤）2007.11～<br>※理容・美容店 取扱店制度導入 2007.5～<br>※育毛サロン（サロンデ NP）の展開 2008.4～<br>「Powdery Moist」<br>（プレストタイプ美白用粉状美容液）2008.4～<br>※サントリウ・ウェルネス社でナノインパクト Tera2.0 の<br>通販開始 2009.10～<br>※ナノインパクト WTera（部外品・男女）発売開始 | 医薬部外品製造業取得<br>（奈良・五條工場）<br>日本 DDS 学会（優秀ポスター賞）<br>第 2 回ものづくり日本大賞<br>（優秀賞）<br>第 5 回日本バイオベンチャー大賞<br>（グランプリ）<br>第 33 回発明大賞（考案功労賞）<br>日本 DDS 学会（優秀ポスター賞）<br>粉体工学会（技術賞） |

本プロジェクトの中でホソカワミクロン(株)はPLGAナノスフェアを作製するESD法を岐阜薬科大学から技術導入し、翌年2004年7月、PLGAナノスフェアの製品化を担う製薬・美容科学研究センターが創設され、本ナノスフェアの実用化のためのスケールアップやGMP生産、独自のナノスフェアのコンボジット化技術を開発し、DDSに関する受託研究・製造と化粧品・育毛剤事業を立上げた。

前者の受託研究・製造では、製剤の開発ステージに合わせ、少量(薬理試験)～量産(GLP試験、GMP治験、無菌製剤対応)までの粒子供給体制(プラットフォーム)を整えている。後者の化粧品・育毛剤事業では、PLGAナノスフェアの量産工場(化粧品・部外品)を2005年から稼働させており、自社育毛剤(ナノインパクト)、化粧品(ナノクリスフェア)などとして製造販売され、好評を博している。

以上のようなホソカワミクロン(株)におけるPLGA

ナノスフェア技術の事業展開に関する足跡は Table 1 にまとめて記した。

## 2. 特徴

Fig. 1 は PLGA ナノスフェア (平均粒子径 200nm) のSEM写真である。本ナノスフェアの生体内の分解については、分解初期(ガラス状態)は非酵素的に進み、後期(ラバー状態)は酵素作用を受けると言われ<sup>1)</sup>、分解成分の乳酸とグリコール酸はTCA回路で代謝される。

薬物を Fig. 2 の ESD 法を用いて PLGA ナノスフェアへ封入できればその安定性が高まり、この加水分解を利用した徐放化ができる。この種のナノサイズの非ウイルスキャリアとしては、カチオン性脂質や高分子を利用したリポソーム、高分子ミセル、ナノスフェアなどがあるが、粉体技術の立場から見た PLGA の大きな特徴は、他の DDS 用微粒子に比べ、保形性のある Rigid な固体高分子材料のため、機械的粒子複合処理ができ、例えば、Fig. 3 に示すような、賦形剤がマトリックスで PLGA ナノ粒子が分散相として構造制御されたマイクロサイズの PLGA ナノコンボジット粒子が作製でき、PLGA ナノスフェア自体の保存安定性とハンドリング性は大きく改善される。これにより、熱や水分に弱く凝集性である PLGA ナノスフェアの DDS 製品への実用のための保管、流通、二次加工上の品質安定性の確保が可能となってくる。さらに従来の固形製剤処理を施すと、用時調製粉末(注射)の他、顆粒(吸入)や錠剤・カプセル剤(経口)、エマルション(経皮)などの幅広い剤形化も可能である。いずれの剤

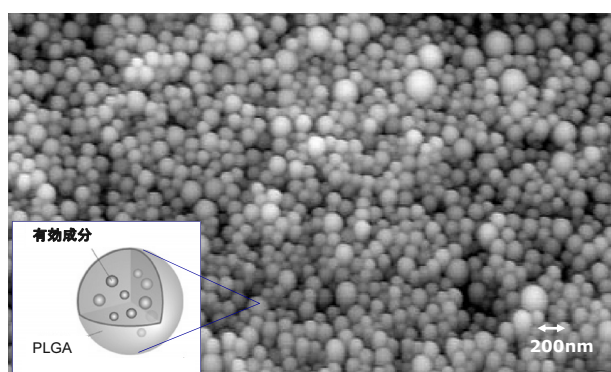
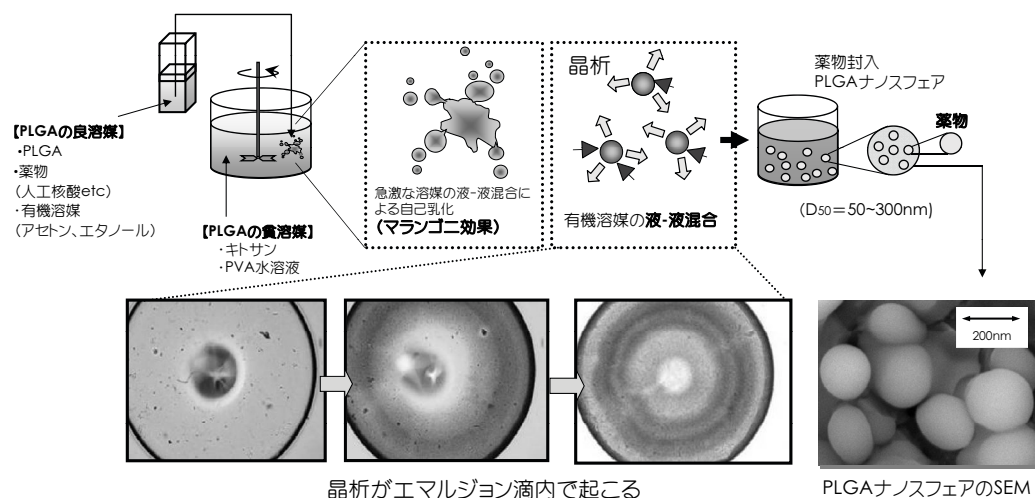


Fig. 1 PLGA (乳酸・グリコール酸共重合体) ナノスフェア<sup>18)</sup>



晶析がエマルジョン滴内で起こる

PLGAナノスフェアのSEM

エマルション写真：岐阜薬大 川島研究室提供

Fig. 2 PLGA ナノスフェア実用化のための3つのパウダーテクノロジー その1 ESDのスケールアップ



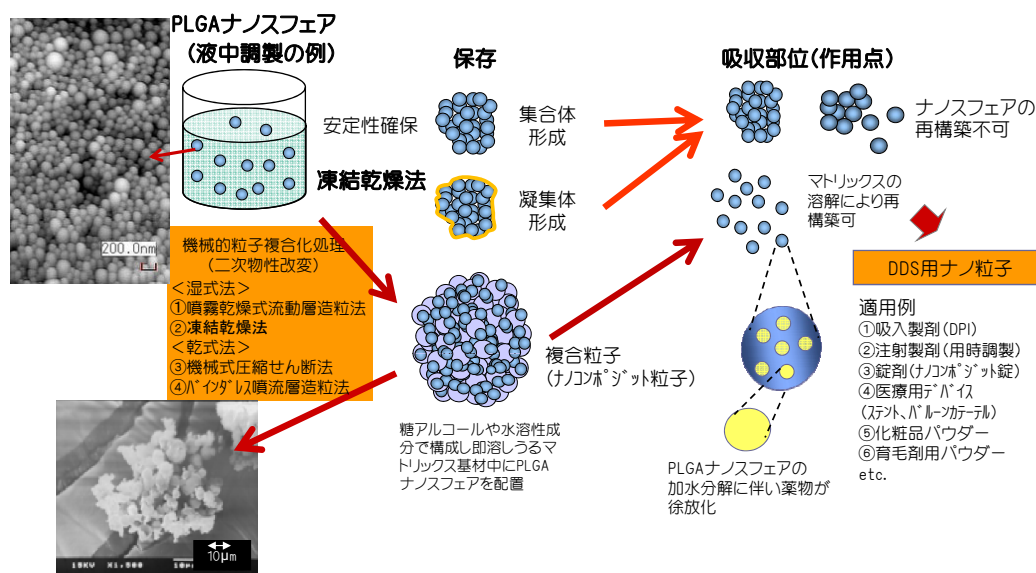


Fig. 3 PLGA ナノスフェア実用化のための3つのパウダーテクノロジー その2 複合化処理

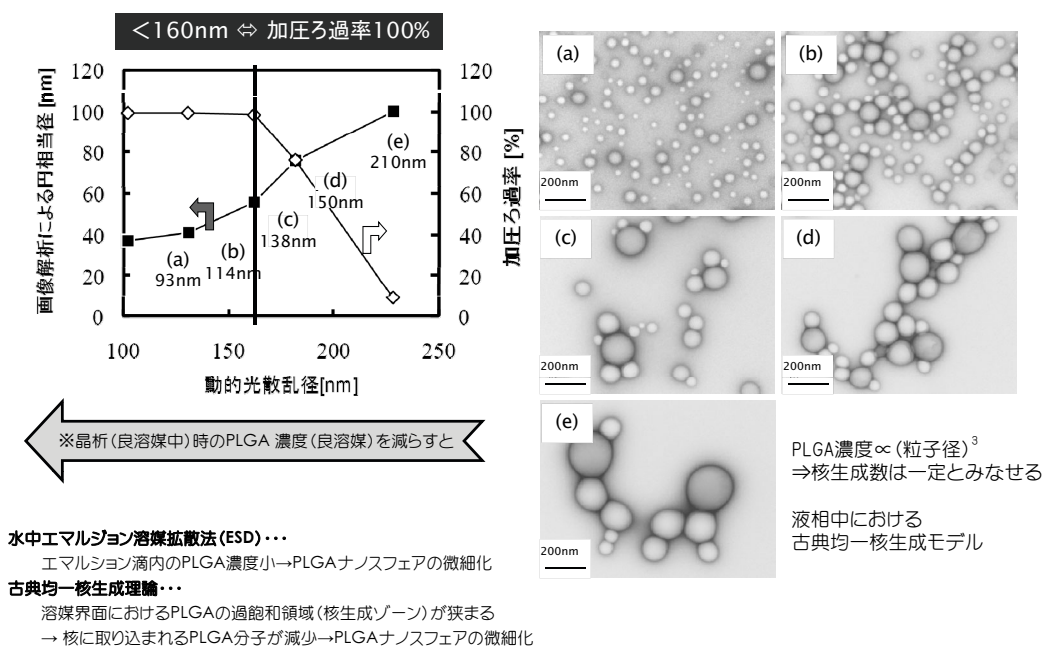


Fig. 4 PLGA ナノスフェア実用化のための3つのパウダーテクノロジー その3 無菌製剤への適用解析時のPLGA濃度と生成粒子径、滅菌ろ過率の関係

形においても、用時調製ないし投与後は体内で吸水しPLGA ナノコンポジット粒子のマトリックス部分が即溶することで、PLGAナノスフェアが再構築され諸機能を発現する。

筆者らは Fig. 4 に例示するように、本 PLGA ナノスフェアの粒径制御法を確立し量産工業化している。ESD法による PLGAナノスフェアの粒子サイズは主に溶媒中PLGA濃度（生成PLGAエマルジョンの合一現象が古典的核形成理論で説明できる）で制

御され、粒子径を150nm程度<sup>2)</sup>（動的光散乱法）にすることで加圧ろ過滅菌ができる。そうして、たとえば『注射製剤に必要な粒子』を作りうる無菌保証を含むGMP製造技術を構築している。

### 3. 実用化例としての育毛剤・化粧品事業

高齢社会が進む現在、『しみ、しわ、たるみ、薄毛』など、肌や毛髪の老化に起因する諸症状に対し、

皆の共通の願い（美容・アンチエイジング）に応える機能性化粧品の社会的役割は大きく、筆者らの DDS 開発成果は育毛剤や化粧品へも応用されてきている。本事業は、まず2004年10月に美白・アンチエイジング用として、ビタミン誘導体封入 PLGA ナノスフェアを配合した美容液『ナノクリスフェア（Nano Crysphere）』が上市され、その後、2006 年 5 月からは育毛成分封入 PLGA ナノスフェアを生薬ローションと混合し用いる育毛剤『ナノインパクト（NanoImpact）』が上市された。これらの商品は自社通販を中心に展開してきたが、ナノインパクトの一部（Tera2.0）はサントリーウエルネス株での通販により、販路が拡大している。このような DDS 機能を有する PLGA ナノスフェアを配合した化粧品・育毛剤は市場ではオンリーワン商品（Fig. 5）である。



Fig. 5 PLGA ナノスフェア配合 育毛剤（左）と機能性化粧品（右）の例（ホソカワミクロン化粧品）

元々ヒト体内成分であって、化粧品材料としても有用な乳酸とグリコール酸からできた安全性に優れ、使用感も良く肌に親和性のある PLGA ナノスフェアの利用によって、従来化粧品の課題であった肌奥への有用成分の低浸透性は改善され、かつ長時間にわたり作用が持続する特徴により健やかな美肌や毛髪を育むことが可能となってきた。

#### 4. DDS 受託研究（製造）の成果例

PLGA ナノスフェアを用いた虚血性疾患（血管狭窄、動脈硬化、重症下肢虚血、肺高血圧症）への臨床応用が進んでいる。PLGA ナノスフェアはヒト臍帯静脈内皮細胞やヒト骨格筋細胞に効率よく取り込まれ<sup>3)</sup>、内皮細胞の血管新生の促進へ利用される。虚血性疾患の主因である平滑筋増殖・遊走作用を抑制する遺伝子や分子標的薬<sup>4)</sup>が PLGA ナノスフェアへ封入され、これらのナノスフェアが吸入製剤<sup>5)</sup>や筋注<sup>6)</sup>のほか、ステント<sup>7)</sup>やバルーンカテーテル<sup>8)</sup>の医療機器へも応用されている。このような PLGA ナノスフェアシステムを土台に展開されてきた基盤技術とその実用開発状況を Fig. 6 にまとめて記した。

以下に主な研究成果を記す。

- 1) 前記の NEDO プロジェクトではペプチド（インスリン）の従来の注射投与に替わる社会的要請でもある非侵襲的投与方法として粉末吸入法や経口投与方法を開発<sup>9)</sup>した。（岐阜薬科大・薬・川島ら）
- 2) 本 NEDO プロジェクトの途上、Fig. 7 に示す

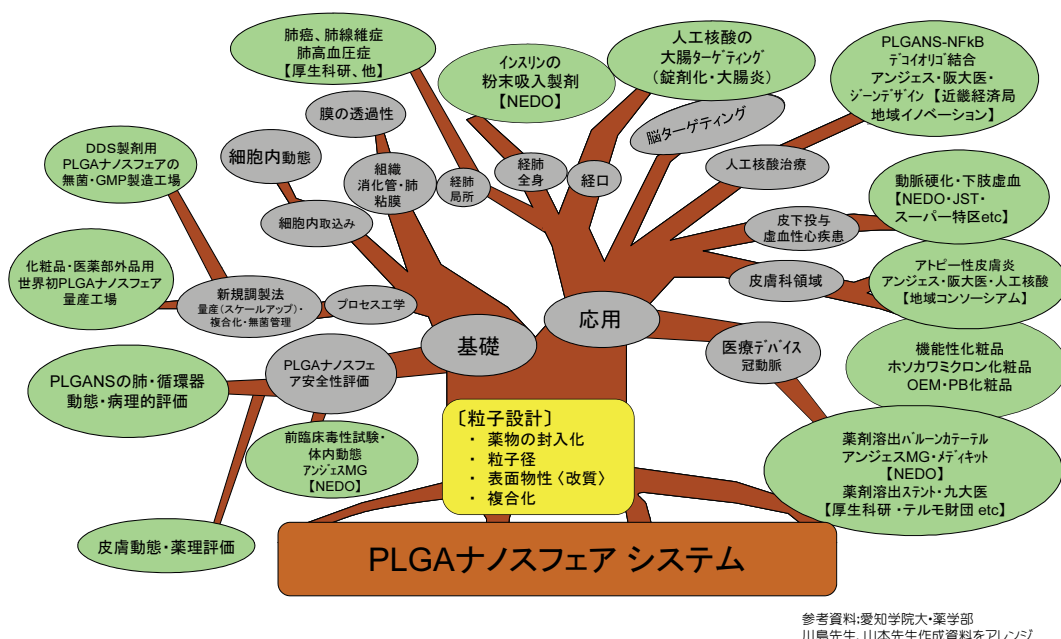


Fig. 6 PLGA ナノスフェアの研究開発実績・応用例

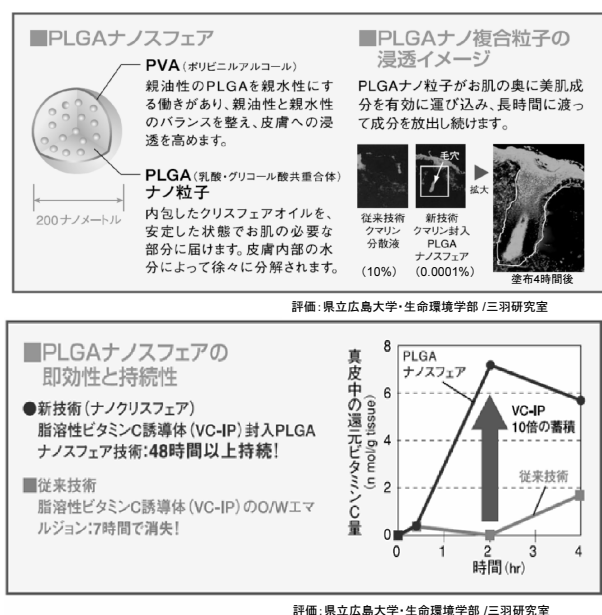


Fig. 7 PLGA ナノスフェアの皮膚浸透性とビタミン誘導体の経皮吸収と持続性<sup>10)</sup>

とおり、PLGA ナノスフェアが (ヒト摘出) 皮膚へ高吸収性され、皮膚深部でビタミン誘導体が持続放出されていることが見出された<sup>10,11)</sup>。(県立広島大・生命環境学部・三羽ら)

また、PLGA ナノスフェアを化粧品材料として用いるにあたり、基本的安全性試験はクリアしているが、特にビタミンC封入PLGAナノスフェアには、がん転移抑制作用があり、皮膚上メラノーマへの接触状況下でも、その転移を促進することのない安全な材料であるということが示唆された<sup>12)</sup>。(県立広島大・生命環境学部・三羽ら)

3) その特徴を活かしてビタミンC誘導体などを

封入した PLGA ナノスフェアを配合した機能性美白化粧品を上市しさらに、その2年後には育毛剤を上市した。(ホソカワミクロン(株)・辻本ら)。関連し、Fig. 8 では、PLGA ナノスフェアの毛穴への高い浸透性が見出され<sup>13)</sup>(県立広島大・生命環境学部・三羽ら)、本PLGAナノスフェア配合育毛剤のヒトモニター試験での高い育毛効果が確認された<sup>14)</sup>(Fig. 9)。(サントリーウエルネス(株)、ホソカワミクロン(株))

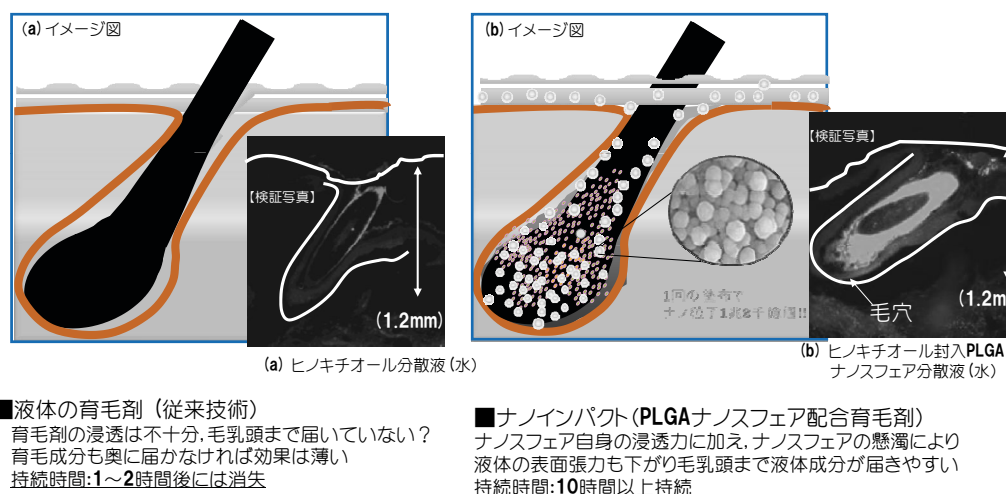
4) 本皮膚領域に関連した経皮投与DDSとしては、人工核酸 (NFkB デコイオリゴヌクレオチド = NDON) を封入したPLGAナノスフェアによるアトピー性皮膚炎の治療システムを開発した(大阪大・医・森下ら)。

5) 経肺投与 DDS に関してはpDNA (愛知学院大・薬) やsiRNAを封入したPLGAナノスフェアによる肺癌治療システムを開発した<sup>15)</sup>(九州大・医 (現・東京慈恵医科大)・桑野ら)。

6) 遺伝子治療を目指した遺伝子を封入した PLGA ナノスフェアのヒト肺がん細胞 (A549) への取り込みには、キトサンによる表面修飾が有効であることを示した(愛知学院大・薬・川島ら)。

7) PLGA ナノスフェアの理想的投与方法として経口DDSの開発中(愛知学院大・薬・川島ら)であり、その圧縮操作 (打錠) の基礎研究も進められた(愛知工大・工・水野ら)。

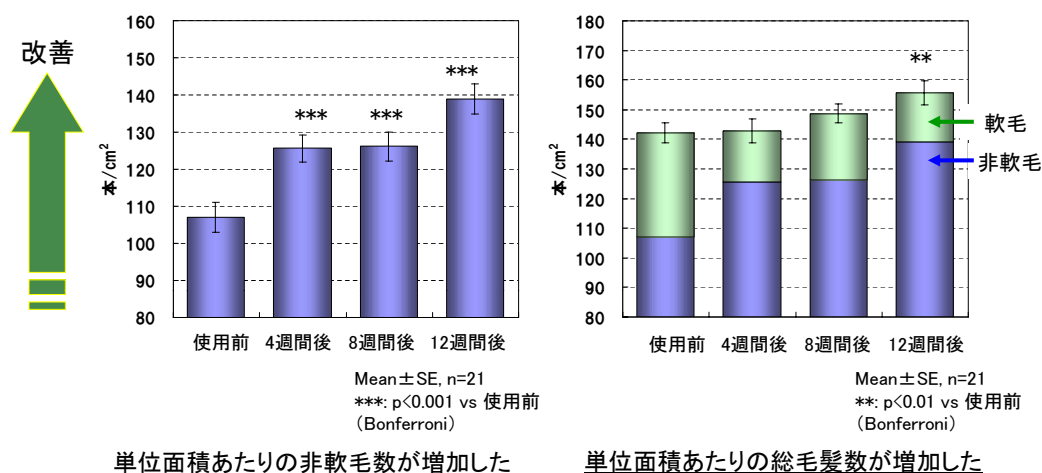
8) スタチンを封入したPLGAナノスフェアでは、虚血性疾患 (下肢・動脈硬化) への皮下投与が極めて有効でありさらに、経肺による肺高血圧症治療システムが開発され、臨床開発が進められている (九



検証写真: 塗布4hr後の評価。ヒト皮膚片: 40歳女性。頭部。ヒノキシオール濃度: 0.036%。適用量: 20  $\mu$ L/cm<sup>2</sup>  
→ PLGAナノスフェアの配合により自家蛍光量 (ヒノキシ奥の浸透量) は5倍程度大きい  
評価: 県立広島大学・生命環境学部 / 三羽研究室

Fig. 8 PLGA ナノスフェア配合育毛剤の毛穴への浸透性<sup>13)</sup>





**Fig. 9 PLGA ナノスフェア配合育毛剤の育毛効果検証試験**  
 左図：育毛効果＝非軟毛数（太さ40μm以上の毛髪数）の変化、右図：発毛効果＝総毛髪数の変化

州大・医・江頭ら）。

ピタバスタチン封入PLGAナノスフェアのマウス下肢虚血モデルへの局所投与（筋注）<sup>6)</sup>の例は、血管新生効果による再内皮化（虚血肢の血流回復）が確認されている。従来、動物実験での皮下注や経口投与では高用量スタチンの全身・連日投与が必要であり、横紋筋融解症などの副作用リスクも大きく臨床応用は困難と考えられたが、本PLGAナノスフェアの下肢4カ所への低用量局所筋注によりマウス下肢で血管新生され、コントロール群に比べ血流が有意に改善されている。また、本PLGAナノスフェアの肺高血圧症に対する経肺投与の有効性も明らかになっている<sup>16)</sup>。

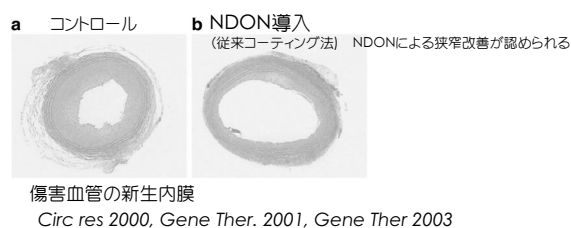
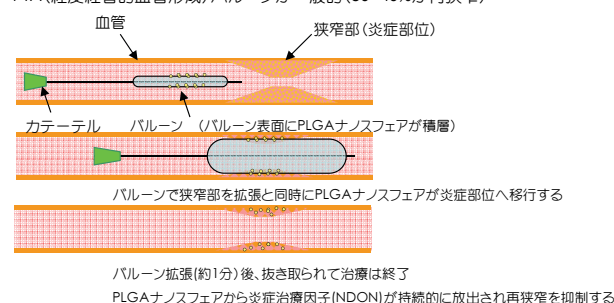
9) また、人工核酸のNDONのPLGAナノスフェアについては、薬剤溶出型の医療デバイス（バルーンカテーテル、ステント）にも応用（アンジェスMG株、メディキット株、ホソカワミクロン株、大阪大・医）され、治験準備が始まっている。本コンセプトは血管狭窄した炎症部位と接触するデバイス表面に治療因子を封入したPLGAナノスフェアを積層（コーティング）しておき、それらがデバイス拡張時に炎症細胞内へと効率的にDDSされる。特にバルーンは、閉塞性動脈硬化症患者や血液透析患者の腕に形成するシャント血管の狭窄治療において多用され、有効な治療法として確立されているが、治療後、約30%の割合で再狭窄が発生しており、この再狭窄率の低減を目指し本研究が進められている。バルーン外表面に血管拡張術施行時の急性期炎症反応抑制効果を有するNDONを封入したPLGAナノスフェアを積層させておき、バルーン拡張時にこれらのナノ

スフェアが剥がれ、炎症組織・細胞内へ直接移行し取込まれる。すなわち、NDONの細胞内デリバリーが可能となるDDS型医療デバイスであり、概念図をFig. 10に示す。

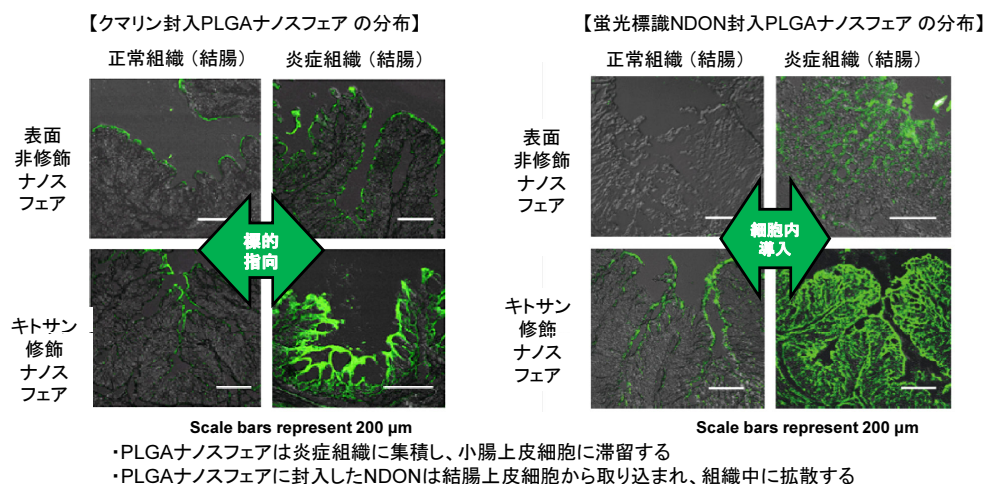
10) 最近では患者のQOLの観点からも核酸の究極のDDSと位置付けられる経口投与については、Fig. 11, 12に示すとおり、NDON封入PLGAナノスフェアの大腸炎モデル動物への経口ルートでの有効性が世界で初めて示された<sup>17)</sup>（愛知学院大・薬・田原、山本、川島ら、ホソカワミクロン株、アンジェスMG株）。現在、『核酸の経口デリバリーシステム』は、新規の国家プロジェクト（地域イノベーション

#### 透析用シャント血管

下肢同様に体表面近くに血管が存在するためにステント留置が困難 ⇒ PTA（経皮経管の血管形成）バルーンが一般的（30～40%が再狭窄）



**Fig. 10 PLGA ナノスフェアのバルーンカテーテルへの応用**



In vivo条件: 粒子懸濁液を『ラット』（デキストラン硫酸ナトリウムで潰瘍性大腸炎を誘発）に経口投与（6時間後）

Fig. 11 NDON含有PLGA ナノスフェアの潰瘍性大腸炎に対する基礎研究成果<sup>17)</sup> その1  
 NDON含有PLGA ナノスフェアの腸内デリバリー

（スライド提供：愛知学院大学・山本先生、田原先生）

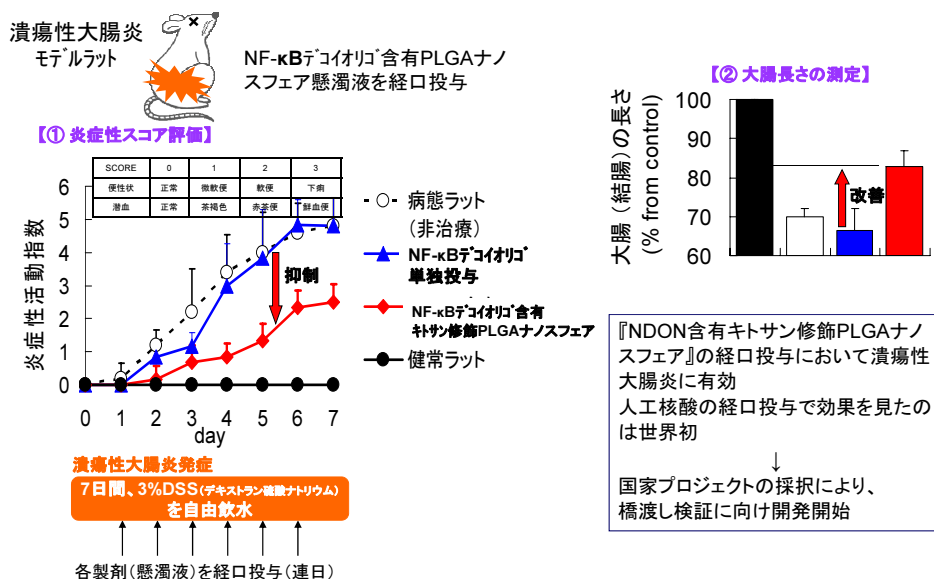


Fig. 12 NF $\kappa$ B含有PLGA ナノスフェアの潰瘍性大腸炎に対する基礎研究成果<sup>17)</sup> その2  
 NDON含有PLGA ナノスフェアの潰瘍性大腸炎に対する治療効果

（スライド提供：愛知学院大学・山本先生、田原先生）

／近畿経済局、ホソカワミクロン(株)、愛知学院大・薬、大阪大・医、アンジェス MG (株)、森下仁丹(株)、NPO 法人近畿バイオインダストリー振興会議）として開発が進められている。

11) また、NDONの血液中での耐性・安定性の確保とPLGAナノスフェアへのNDON含有率の向上を図ったPLGAとNDONのアミド結合型製剤の有効性評価も行われている（ジーンデザイン(株)、アンジェス MG (株)、ホソカワミクロン(株)、大阪大・医）。

これらのDDSの研究成果の事業化においてホソカワミクロン(株)は、PLGAナノスフェアの設計、物

性評価、調製条件の最適化を請負っている。すなわち、薬理評価用のPLGAナノスフェアないし製剤から、GLP毒性試験用ナノスフェアおよび治験用ナノスフェア（GMP製造、品質試験法の最適化、バリデーション、安定性試験の開発業務含む）の製造を受託し、製剤の上市においては、開発・製造対価を得るビジネスモデルで本事業が成長しつつある。

## 5. 受賞

本PLGA ナノスフェアに関する外部受賞は、第1回ナノテク大賞を始め、開発した商品や、技



術・事業展開に対し、第2回ものづくり日本大賞・優秀賞(2007.8)、第33回発明大賞・考案功労賞(2008.3)、第5回日本バイオベンチャー大賞・グランプリ(2007.9)、粉体工学会・技術賞(2006年11月、2009年11月)などを受賞した。

## 6. おわりに

本プロジェクトの事業化のきっかけは、前記した2002年の川島研究室からの『高分子球形晶析法』の技術導入である。その2年後に上市されたPLGAナノスフェア配合製品(化粧品)は、川島らがScience<sup>18)</sup>に本基盤技術が公表されて20年後の実用成果の一つとなった。

医療デバイスやDDS製剤は、あと数年で大きな成果が現れてくると期待される。

このように、ほぼ順調に本研究プロジェクトが進んできたのは、社内外の多くの関係各位からのご指導とご協力の他、とりわけ、本研究プロジェクトのチームワークの結実によるものと振り返る。

本仲井賞は、本研究プロジェクトチームを代表し、辻本と川島の2名が受賞することになったが、本研究基盤の応用と実用化においては、2名の所属機関のつぎの6名の研究者らとの共同研究成果に因るものである。ここに記して読者の皆様にお知らせし、本受賞の名誉を共同研究者一同で共有させていただく。

- ①岐阜薬科大学 教授・竹内洋文先生
- ②愛知学院大学 准教授・山本浩充先生
- ③愛知学院大学 助教(現、岐阜薬科大学 助教)・田原耕平先生
- ④ホソカワミクロン株式会社 粉体工学研究所 フェロー・横山豊和理事
- ⑤同社・製薬・美容科学研究センター 塚田雄亮 主任研究員
- ⑥同社・製薬・美容科学研究センター 原 香織 主任研究員

また、PLGAナノスフェアの化粧品・育毛剤への応用では、元県立広島大教授(大阪物療大学保健医療学部教授)・三羽信比古先生との共同研究において実用化に繋がる成果が得られた。ここに記して謝意を表す。

DDSの研究開発では、つぎの国家プロジェクトなどの産官学連携体制下の共同研究において、多くの先生方、関係者の方々にご指導を頂きました。ここに記して厚く御礼を申し上げます。

- ①2001-2004 年度：NEDO 基盤技術研究促進事業  
ホソカワミクロン(株)、岐阜薬科大・川島教授らとの共研、「生体適合性の高分子ナノコンポジット粒子を応用したDDS 開発」
- ②2007 年度：地域新生コンソーシアム研究開発事業(近畿経済産業局)  
大阪大・医・森下教授ら、アンジェスMG(株)、ジーンデザイン(株)、ホソカワミクロン(株)との共研、「新規核酸医薬SMAPデコイの医薬品原体としての開発」
- ③2007-2008 年度：NEDO 橋渡し促進技術開発  
アンジェス MG(株)、東郷メディキット(株)、ホソカワミクロン(株)、大阪大・医・森下教授らとの共同研究、「再狭窄予防を目的とした薬剤溶出型PTA バルーンカテーテルの研究開発」
- ④2007-2009 年度：厚生労働科学研究・医療機器開発推進研究事業  
九州大・医・江頭教授ら、ホソカワミクロン(株)との共研、「先端技術融合のインテリジェントナノDDS制御技術開発に基づく低侵襲血管内医療システム(分子標的医薬溶出・生体吸収性ステント etc)の創製と臨床応用」
- ⑤2008-2009 年度：地域イノベーション研究開発事業(近畿経済産業局)  
ジーンデザイン(株)、アンジェス MG(株)、ホソカワミクロン(株)、大阪大・医・森下教授らとの共研、「新規核酸医薬ハイブリッドSMAPデコイの医薬品原体としての開発」
- ⑥2008-2010 年度：財団法人 テルモ科学技術振興財団(特定研究助成)  
九州大・医・江頭教授ら、産業総合研究所、ホソカワミクロン(株)との共研、「我が国発世界標準の生体完全吸収性ナノテクDDSステントの開発」
- ⑦2008-2012 年度：先端医療開発特区(スーパー特区)  
九州大・医・砂川教授ら、ホソカワミクロン(株)、他との共同研究、日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進医療システム開発(革新的な医療機器の開発)
- ⑧2010-2011 年度：地域イノベーション創出研究開発事業  
ホソカワミクロン(株)、アンジェスMG(株)、大阪大、愛知学院大、森下仁丹(株)との共研、「核酸含有PLGAナノ粒子技術を用いた経口DDS製剤の研究開発」

## 参考文献

- 1) Simon J et al., Journal of control release, 4,155-180 (1986)
- 2) Tsukada Y et al., Int. J. Pharm., 370, 196-201 (2009)
- 3) 久保満樹ら, 第15回日本血管生物医学会学術大会 p.81, 2007.11.30
- 4) Kimura S et al., Circulation, 118 (suppl1) : S65-S70 (2008)
- 5) Kimura S et al., Hypertension, 53, 877-883, (2009)
- 6) Kubo M et al., Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, DOI : 10.1161/ATVBAHA.108.182584, (2009)
- 7) Masuda S et al., 第72回日本循環器学会, 72, 606 (2008)
- 8) 平成17年11月15日, アンジェスMG, 東郷メデキット, ホソカワミクロン, HP リリース <http://www.hosokawamicon.co.jp/news/pdf/news20071115.pdf>
- 9) 辻本広行ら, 粉体工学会誌, 42,765-772 (2005)
- 10) 辻本広行ら, 粉体工学会誌, 41,867-875 (2004)
- 11) 三羽信比古 編著: “美肌・皮膚防護とバイオ技術” ,CMC 出版 (2003)
- 12) Hara K et al., Oncology reports, 16, 1215-1220 (2006)
- 13) Tsujimoto H et al., Bioorganic & medicinal chemistry letters, 17, 4771-4777 (2007)
- 14) 龍口巖ら, 第 61 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 (2010 年 9 月 11-12 日／大阪国際会議場)
- 15) 辻本広行ら, 特許公開 2007-119396
- 16) Ling C et al., Hypertension (in press)
- 17) Tahara K et al., Biomaterials, 32, 870-878 (2011)
- 18) Y.Kawashima et al., Science, 216, 1127 (1982)