

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： DDS シミュレータの研究開発

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：

研究代表者

三上 益弘（(独)産業技術総合研究所ナノシステム研究部門 主任研究員）

主たる共同研究者

佐野 理（東京農工大学大学院工学研究院 教授）

北浦 和夫（神戸大学大学院システム情報学研究科 特命教授）

齋藤 大明（金沢大学理工研究域数物科学系 助教）（平成 20 年 4 月～）

主たる研究参加者

篠田 渉（産業技術総合研究所ナノシステム研究部門 グループ長）

3. 研究実施概要

薬物を特定の患部にのみ運搬し、作用させることは、薬効を飛躍的に高める上でも、また副作用を少なくする上でも極めて重要であり、そのため、薬剤を内包し運搬するキャリアー（薬物運搬体）の研究開発が進められている。このような薬剤運搬システム（以下、DDS という）の開発は、(a)薬剤分子を内包する DDS ナノ粒子（リポソームと糖鎖の複合体）を構成する脂質分子の設計から DDS ナノ粒子の製剤設計、(b)疾患部近傍の血管壁にある糖鎖認識タンパク質（レクチン）を認識する糖鎖分子の分子設計（ターゲッティング技術の開発）、(c)血管中の DDS ナノ粒子の輸送プロセスの設計（吸収促進技術の開発）、そして(d)細胞内への DDS ナノ粒子の取り込みと膜融合による薬剤放出・核内移動プロセスの設計まで、ナノスケールからミリスケールに及ぶマルチスケール・マルチフィジックス問題である。このため、設計技術は未だ確立されておらず、いわば手探りで開発が進められている。

そこで、本研究では、能動的標的指向性 DDS の有力な候補として注目されているリポソームシステムを対象にして、(1)DDS ナノ粒子設計（製剤設計）、(2)糖鎖とレクチンの分子間相互作用解析（ターゲッティング）、(3)血管内における DDS ナノ粒子の流動解析（吸収促進）、を可能にするマルチスケールシミュレーション技術の開発と DDS 設計技術の確立を目的とし、研究開発を実施した。その結果、下記の成果をあげた。これらの成果は世界的水準を超えるものであり、今後、DDS の研究開発において活用されることが期待される。

1) DDS ナノ粒子設計シミュレーション技術の研究開発（製剤設計）

リポソームのような DDS 材料の投与効果を高めるには、体内での運搬時のリポソームの安定性や内包する薬剤のリポソーム膜外へのリーク制御が重要である。そこで本研究では、リポソーム・脂質二重層膜の安定性や低分子の膜透過性を高精度で計算するために、脂質分子-水系の高精度分子間相互作用ポテンシャル、高速高精度自由エネルギー計算法、粗視化モデル、局所圧力解析法を開発をした。さらに、これらの分子シミュレーション技術を用いて、DDS ナノ粒子設計に必要な、脂質二重層膜の水分子の膜透過自由エネルギー計算、脂質二重層膜へのコレステロール添加効果、リポソームの付着と融合の研究、リポソームの形成過程の研究を行い、DDS ナノ粒子設計に必要なシミュレーション技術を開発した。これにより、原子モデル・分子モデルに基づいて DDS ナノ粒子を設計することが可能になった。

2) 糖鎖とレクチンの分子間相互作用解析(ターゲッティング)

DDS ナノ粒子表面の糖鎖分子とガン細胞近傍などの血管壁細胞表面に存在するタンパク質：レクチンの相互作用は、DDS ナノ粒子がガン細胞などの病巣を認識する重要な役割を持つが、分子

レベルでの分子認識の詳細な理解はあまり進んでいない。そこで本研究では、古典分子動力学計算と量子化学計算を組合せた、ハイブリッド法に基づいたモデリング法を新規に提案し、Eセレクトシアン-シアリルルイス X 糖鎖複合体に応用し、NMR の化学シフトの実験結果をよく再現する結果を得た。これにより、これまで複雑さのため計算が困難だった、DDS ナノ粒子が病巣を見つけ出すターゲティングを解析する計算技術を確立することができた。

### 3) 血管内における DDS ナノ粒子の流動解析 (吸収促進)

毛細血管内における DDS ナノ粒子の搬送過程では、血管内皮細胞に存在する糖鎖分子の林立した特異な構造(糖衣構造)や異常増殖細胞の近傍での細胞間隙拡大(EPR効果)が特に重要である。そこで本研究では、糖衣層の厚さや変形能、および細胞間隙の大きさが、DDS ナノ粒子の間隙吸収に及ぼす影響を調べる流体力学モデルを開発し、間隙吸収を支配するパラメータを明らかにした。この計算に必要な DDS ナノ粒子の弾性率は、「DDS ナノ粒子設計シミュレーション技術」で開発した分子モデルに基づいた計算法から求めた値を用いており、分子から連続体までを結びつけたマルチスケールシミュレーション技術を確立できた。

本研究では、DDS のうちのリポソームシステムを対象としたが、ここで開発した DDS シミュレータは、リポソームシステム以外に、高分子マトリックス微粒子システムを用いたシステムの製剤設計や白血球、抗体などの抗体反応やウイルス感染、細胞間の認識の解明、にも適用できるよう拡張可能であり、DDS に限らず生体システムを研究するための基盤的手法となり得る。

## 4. 事後評価結果

### 4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果 (論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究開発は、DDS (Drag Delivery System) におけるナノ粒子設計、受容体とリガンドの分子間相互作用解析からナノ粒子の血管内流動解析に至るまでの、分子シミュレーションと流体シミュレーションによるマルチスケール・マルチフィジックスシミュレータによって、DDS を総合的にデザインしようとするものである。

この開発では、(1) DDS 薬そのものの設計、(2) 血管を通して DDS を患部に無事にたどり着かせるプロセス、(3) 薬が患部を認識し適切に吸収されるプロセス、の三つのプロセスを克服しなくては実用化に至らない。この総合的なシミュレータ開発は、研究のレベルが高いテーマであり、その中でも特に(3)のプロセスはレベルが高いといえる。結果として、(1)と(2)のプロセスについては、はある程度の知見が得られたが、(3)のプロセスについてはまだまだ道のは遠いという状況であり、全体としては大きな成果が得られたとはいえない。しかしながら、ここで開発された分子レベルシミュレーションから流体解析に至る方法論は、今後の DDS デザインだけでなく、他の同種の創薬開発の可能性を示すものといえる。また、(3)の、薬が患部を認識し適切に吸収されるプロセスは、シミュレーションによって検証するのが非常に困難であるが、それにあえて挑戦し、それなりの成果を上げたことは評価したい。

当初計画では想定されていなかった新たな展開として、トリインフルエンザの感染過程の研究項目を追加したのは時宜を得たものと考えられる。研究の進展に伴って、鳥インフルエンザの実験研究者との連携が進み、具体的 DDS の候補として、鳥インフルエンザを課題として取り上げることとなり、糖鎖の認識機構を解明することができたことは望ましい展開といえる。

外部発表に関しては、論文発表が欧文誌 38 件とやや少ない。また、口頭講演では、国際学会での発表が 10 件と少ない。研究内容の先進性からみて、もっと国際的な学会・論文で発表を行い、研究の方向性や妥当性の支持を得る努力が必要であったと思う。また、発表の場も医学・薬学の研究開発に近いところで行うべきであった。

研究の進め方については、異なる分野のグループを良くまとめていた。ただし、医学・薬学分野のチームとの連携を進めるべきであったと思う。DDS にかかわる様々なプロセスに関係する研究者と連携

し、それなりの成果を上げたという点に関してはリーダーシップを評価できる。各グループの特徴を活かした意欲的な取り組み方は好感が持てる。

#### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

本研究のレベルは極めて高く、DDS シミュレータが当初計画どおりに完成すれば、科学技術的なインパクトは極めて大きいものがあったと思われる。また、世界最先端の成果であったと思われる。しかしながら、本研究成果は、まだ方法論の可能性を示すに止まっており、現時点ではインパクトは大きいとはいえない。ただ、国際的にも類似の研究はあまり行われていないようで、その意味で本研究は挑戦的であり、その点は評価したい。また、DDS デザインにおける実験もかなり難しいものがあり、従来、実験的、定性的にしか知られていなかったことを、計算科学シミュレーションでそれを補うことによって定量的に示すことができるということで、研究自体は重要なものといえる。

各グループの成果を連結した、研究チーム全体としての成果はまだ得られていないが、個々のグループの研究成果には標準以上のものがある。具体的には、以下のものが挙げられる。

- ①リボソームの研究に関して、現実の脂質分子膜の物性を極めてよく再現した粗視化モデルは、本研究が初めてである。
- ②鳥インフルエンザウイルスの人への感染機構の研究
- ③これまで定性的にしか知られていなかった、病変部位で急速に細胞が成長したときに、細胞の大きさとそれらの間隙の増加が DDS 粒子の通過を高めるといふ、いわゆる EPR 効果 (Enhanced Permeation and Retention effect) を定量的に初めて裏付けた。

今後、研究成果のさらなる展開が期待できるかについては、未だ方法論に止まっているので、今後、医学・薬学の研究開発者と連携をとり、実際の場合に適用できるよう研究開発を進めることを期待する。まだ始まったばかりの研究なので、将来的には大きな展開が期待できる。

戦略目標に向けての貢献、成果の社会的なインパクトの見通しとしては、上記と同様、実際の場合に適用できるよう研究開発を進めることを期待する。実際の場合に適用できるようになれば、その成果の社会的インパクトは極めて大きい。しかし、今の段階では、その見通しに大きな期待はできない。まずは、製薬系研究者との協同、さらには関連メカとの協同が望まれる。本研究は、量子力学的スケールから流体的スケールまでを対象としており、まさにマルチスケール・マルチフィジックスの典型的な研究テーマであるが、これらを一貫して取り扱えるようになるまでの道のりは、非常に遠いと判断できる。しかし、血管中の DDS の輸送プロセスに関しては、マルチスケール技法の開発にかなりの成果を上げたといえる。

#### 4-3. 総合的評価

正に、マルチスケール・マルチフィジックスという研究領域の趣旨によく合致したテーマに果敢に挑戦し、シミュレーションによる道づけをなした。しかし、研究対象は他にほとんど例がない未開拓の分野で、かつ研究の内容や目標が極めて高いレベルであったが故に、成果ということでは、大きなものが得られたとはいえなかった。ただ、ここで開発した分子レベルシミュレーションから流体解析に至る方法論は、今後の DDS デザインだけでなく、他の同種の創薬開発の可能性を示すものといえる。薬を患部に到着させることができたとしても、薬が患部に正しく吸収されるかどうかをシミュレーションによって検証することは非常に難しい。そのような困難なプロセスに挑戦し、それなりの成果を得たことは十分評価に値する。

中間評価で課題とされた、医学者との連携もある程度達成されたが、今後、医学・薬学分野の研究者と連携し、本研究ではできなかった、あるいは成果が得られなかったことを可能にすべく、更に研究を続けることを期待する。

DDS は今後、医学・生理学での検証を経て、薬効の向上・副作用の軽減をもたらす、実情に則した医療技術として確立すると考えられており、その医学的期待は極めて大きい。真の実用化への道程はか

なり長いと考えられるが、研究を継続し、計算科学による発見がブレークスルーをもたらすことを期待したい。