

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: DDS シミュレータの研究開発

2. 研究代表者: 三上 益弘((独)産業技術総合研究所計算科学研究部門 副部門長)

3. 研究概要

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、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と呼ぶ)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 ナノ粒子の形成プロセスの設計、(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)を認識する糖鎖の分子設計、(c)血管中の DDS ナノ粒子の輸送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、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、(2)糖鎖とレクチンの分子間相互作用解析、(3)血管内における DDS ナノ粒子の流動解析を可能にするマルチスケールシミュレーション技術を開発し、(4)DDS シミュレータに統合し、DDS の設計技術を確立する。現在までに、その基礎となるシミュレーション技術を開発し、各研究項目を遂行している。進捗状況はおおむね計画通りである。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

基礎となるシミュレーション技術を開発し、1)DDS ナノ粒子設計、2)糖鎖とレクチンの分子間相互作用解析、3)血管内における DDS ナノ粒子の流動解析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、4)DDS シミュレータに統合し、DDS の設計技術を開発、の各研究項目はほぼ当初計画どおり進捗している。リポゾームの設計シミュレーション技術、および糖鎖とレクチンの分子間相互作用解析について一定の成果が順調に得られている。有限要素法については、トポロジーが変化する場合への適用がカギとなる。

新たな展開としては、G3 グループ(血管内における DDS ナノ粒子の流動解析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)で、シミュレータを開発するにあたり重要な医学的・生理学的データが極端に少ないという背景があり、場合によってはシミュレーションモデルの修正が必要となる可能性がある。

成果の科学的・技術的インパクトは、実用化されれば、薬剤の効果を飛躍的に高めるものであり、その成果の科学的・医学的なインパクトは極めて大きい。類似研究との比較では、世界的にも(DDS のナノ粒子設計→糖鎖とレクチンの相互作用解析→DDS ナノ粒子の血管内における挙動、の総てのプロセスを研究対象とした)DDSに関する一貫した統合的なシミュレータは限られているようであり、国際的なレベルは高いと言える。一方では、対象が広範なために、各研究テーマの水準が国際的に見た場合、どのような位置にあるのかは明確でない印象を受ける。

研究実施体制については、いろいろな研究グループが切磋琢磨している状況であり、特に問題はないように思われる。ただし、モデルの妥当性、結果の検証には医学・生理学的な見地からのチェックが必要であり、今後これらの分野の専門家との連携も必要と考えられる。

研究費の執行については、全体として当初計画どおりであり、妥当である。

現在までの研究成果としては、リポゾームの設計シミュレーション技術、および糖鎖とレクチンの分子間相互作用解析について一定の成果が得られている。

4-2. 今後の研究に向けて

今後の研究の進め方については、モデルの妥当性、結果の検証の為には医学・生理学分野の専門家との連携が必要と考えられる。DDS シミュレータの高速化技術などのところなど随所に数値解析技術を意欲的に開発したいという気概と能力を持っている研究者をあてがうことを期待する。G3 グループ(血管内における DDS ナノ粒子の流動解析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)では、本シミュレータを開発するにあたり重要な医学的・生理学的データが極端に少ないという直面する壁の打破ができていない。これに対し、オランダ・グループとの研究交流から新たな糖衣情報を得るということであるが、今後の展開を十分に配慮した研究計画を願いたい。研究の方向性について、DDS という概念そのものの科学的評価について、より広範囲の研究者の意見が必要であると思われる。

今後見込まれる成果については、まだ卓越した具体的成果はないが、研究の基礎が固められてきているので、今後は楽しみで期待もできる。成果は各部分のシミュレータの開発の成否にかかっているが、各テーマについてはそれなりの知見が得られると予想される。本課題は前例のないマルチスケールシミュレーションを構築しようとするものであり、世界的に進められている格好の統合シミュレーション課題の一つである。成否はいかにうまく粗視化法を見出すかに強く依存するが、ターゲットからはまだ遠い状態であると感じられる。世界中が試行錯誤することによってターゲットに到着する種類の研究であり、本研究期間中にターゲットに到着する可能性が高くないが、部分的に光る成果は期待される。

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については、前例のないマルチスケールシミュレーションを構築しようとするものであり戦略目標に合致する。鳥インフルエンザへの適用など、大きな社会的インパクトを与える可能性がある。このチームが世界の最初にターゲットに到着できるかどうかは全く不明であるが、この種の研究がいろいろなところで継続されることが DDS を早期に見出すことにつながる。成果が出れば社会に対するインパクトは非常に大きい。研究テーマが広範なことと、現象自体が良く分かっていないこと、の 2 点を勘案するとインパクトある成果を出すために研究の焦点を絞った方が良いかもしれないと感じられる。また計算科学技術の側面からもう少し研究内容を強化した方が良いと思われる。

4-3. 総合評価

本課題は前例のないマルチスケールシミュレーションを構築しようとするものであり、世界的に進められている格好の統合シミュレーション課題の一つである。この挑戦的な課題に真っ向から挑んでいることが評価できる。本シミュレータは実用化されれば、薬効を飛躍的に高めるものであり、その医学的・社会的な影響は極めて大きいものがある。手法自身は新しいものではないが、重要なのはモデルの妥当性と結果の検証である。この為には、医学・生理学分野との更なる連携も必要であろう。論文発表の場も、化学分野に限られているようであるが、今後は医学分野との交流も必要であろう。