

独自のナノ分散化技術を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステムの開発

田原, 義朗
九州大学大学院工学府

<https://hdl.handle.net/2324/22000>

出版情報：九州大学, 2011, 博士（工学）, 課程博士
バージョン：

権利関係：このコンテンツの著作権は著者が有します。このコンテンツの利用については、著作権法に規定されている私的使用や引用などの範囲内で行ってください。著作権法に規定されている私的使用や引用などの範囲を超える利用を行う場合には、著者の許諾を得てください。

(別紙様式2)

論 文 要 旨

区 分	甲	氏 名	田原 義朗
論文題名 独自のナノ分散化技術を基盤とした 新規ドラッグデリバリーシステムの開発			

論 文 内 容 の 要 旨

ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System, DDS) とは、薬の効果の最大化や副作用の軽減、投与に伴う患者への負担の低減を目的として、薬の体内での吸収、分布、代謝、排泄という体内動態学における主要4現象が適切に制御された、薬とそれを含む製剤からなるシステムである。

第1章は序論であり、最初に薬剤学を背景としてDDSに求められる基本的な機能について整理し、それぞれの機能を用いた実際のDDS研究について述べた。また次章以降の本論にて、Solid-in-Oil (S/O) 化技術という界面活性剤を利用した独自のナノ分散化技術を基盤として、これを新しいDDSへ展開することを、本論文の目的として掲げた。

第2章と第3章では、タンパク質という親水性の生体分子を疎水性の油状製剤にナノ分散させることができるというS/O化技術の特徴を生かし、油状製剤によるタンパク質の経皮デリバリーや経皮免疫を世界で初めて行った。タンパク質から成る薬は親水性かつ高分子量という特徴から、経皮投与することが困難であるため、第2章と第3章の研究は、この分野における新しい方法論を提案できたという意味で、大変意義深い。具体的には、第2章では、油状製剤によるタンパク質の経皮デリバリーを行った。インスリン、緑色蛍光タンパク質、西洋ワサビ由来ペルオキシダーゼをモデルタンパク質として選択し、それぞれをS/O化技術によって、経皮吸収促進効果をもつ油状基剤ミリスチン酸イソプロピル中にナノサイズの粒子として、均一に分散させることに成功した。また *Yucatan micropig* 皮膚をモデル皮膚として、モデルタンパク質を封入したS/Oの皮膚浸透性を *in vitro* で評価を行い、全てのタンパク質についてS/Oの経皮吸収促進効果を確認した。さらに界面活性剤の皮膚浸透性を評価し、界面活性剤の浸透は皮膚表面の角層付近で留まることが確認された。このことから、界面活性剤は皮膚表面付近でタンパク質から解離するということが示唆され、S/Oの皮膚浸透における油や界面活性剤の効果は、疎水性の高い角層付近までの皮膚浸透性の向上に寄与するが、角層より深部の親水性の高い領域では、複合体からの解離や、タンパク質そのものの皮膚浸透性(分子量)が皮膚浸透性を左右することが示唆された。第3章では、第2章の成果を経皮免疫へ応用することを試みた。卵白由来アルブミンと、卵白由来リゾチームをモデル抗原として選択し、第2章の検討

と同様に、S/O化技術によって、ミリスチン酸イソプロピル中に均一に分散させることに成功した。アルブミンについてはモルモットの背部、リゾチームについてはウサギの耳介部にサンプルを経皮投与することによって評価した。その結果、アルブミンについては、S/Oによる経皮免疫効果は同スケジュールで同量のアルブミンを水溶液によって経皮投与した場合よりも高く、皮下注射にも匹敵するほどの高い抗体産生がみられた。リゾチームについては、S/Oによる経皮免疫は、同スケジュールで同量のリゾチームを皮下注射したものと比較すると、免疫ができるまでに時間がかかり、繰り返し投与による効果は低いということが分かった。しかしながら、アルブミン以外のタンパク質に対してもS/Oによる経皮免疫が可能であり、免疫の感受性の高いモルモットではなく、ウサギでも経皮免疫が可能であることが示された。

第4章では、既往のS/O化技術を発展させ、親水性薬物を界面活性剤によって2重に被覆した、新規ダブルコーティングキャリアの提唱を行い、このキャリアは内封する薬の種類が限定されないという特徴をもつことを利用して、遺伝子やタンパク質の細胞デリバリーを行った。現在までに開発されてきたDDSキャリアは封入する分子との間に特別な相互作用を必要とするため、構成分子を一切変えずに、遺伝子やタンパク質の封入と細胞デリバリーが可能である本キャリアは、非常に汎用性の高いDDSキャリアとして有望であると考えられる。具体的には、第4章では、ルシフェラーゼをコードしたプラスミドDNAを遺伝子として選択し、ショ糖エルカ酸エステルと、卵黄由来ホスファチジルコリンをキャリアの構成界面活性剤として選択することによって、新規ダブルコーティングキャリアが調製できるということを見出した。最初に、このキャリアの細胞毒性は低いこと、約200 nm程度の粒子であること、遺伝子の封入性や徐放性など、遺伝子デリバリーキャリアとして必要な基礎的性質をもつことを確認した。また適切な機能性分子の修飾によって、Chinese hamster ovary細胞におけるルシフェラーゼの発現効率が向上することが確認された。さらにこのキャリアの細胞への取り込みには、エンドサイトーシスが関与していることが確認された。次に卵白由来アルブミン（等電点：4.5）やシトクロームc（等電点：10.5）を封入した新規ダブルコーティングキャリアを調製し、共焦点顕微鏡観察によって、これらは全てが効果的にChinese hamster ovary細胞へタンパク質デリバリーできることを確認し、本キャリアはアニオン性およびカチオン性のどちらのタンパク質も細胞デリバリーできることを示した。

第5章では、本論文の総括を行った。