

Gel-in-Oilエマルションによる効率的な増殖因子の 経皮送達に関する研究

張, 怡

<https://hdl.handle.net/2324/7182419>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (工学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名 : 張怡

論文名 : Gel-in-Oil エマルションによる効率的な増殖因子の経皮送達に関する研究

区 分 : 甲

論文内容の要旨

皮膚は人体の最大の器官であり、その広大な表面積と血管ネットワークにより、皮膚は DDS において理想的な経路の一つとされる。TDDS を通して、経口投与のリスクや初回通過効果を回避し、バイオアベイラビリティを向上させ、薬剤が消化器系統に対して引き起こす副作用を減少させ、患者の生活の質を向上させることが期待される。しかし、これは薬物が皮膚層に送達される際に困難を伴う原因となる。薬物が角質層のバリアを克服できない場合、いくつかの薬物は TDDS プロセスで透過性が不足し、治療効果が低下する。また、一部の薬物は皮膚上で活性を失ったり分解されたりする可能性があり、治療効果に影響を与える。薬物の過剰な投与は副作用を引き起こす可能性がある。ナノエマルションは優れた安定性、浸透性を有しており、理想的な DDS キャリアとなる。過去の研究では、Water-in-Oil(W/O)エマルションが開発され、水相に親水性薬物を含ませ、疎水性の界面活性剤で被覆し、油中に分散させることで皮膚バリア機能を担う角質層を突破する可能性が示された。

増殖因子は、細胞の増殖、組織再生、傷の治癒プロセスの調節において重要なタンパク質の一群である。伝統的な増殖因子の投与方法には、経口、注射などがある。しかし、安定性が低い、分解しやすいなど、さまざまな問題が存在する。これらの課題に対し、当研究室の既往研究では、ヘパリン導入ゼラチン(heparin-gelatin)が開発され、増殖因子の固定化、活性の維持と徐放性付与が確認された。これにより、増殖因子が体内で迅速に失活するのを防ぎ、組織中での作用可能時間を延長する。

本研究は、heparin-gelatin を油中に分散させ、ナノサイズの gel-in-oil ナノエマルション(G/O)を開発する。G/O の粒子表面は疎水性の界面活性剤で被覆され、油中に分散されているため疎水性の皮膚角質層を突破できる。さらに、heparin-gelatin を使用して増殖因子を固定化し、活性を維持し、ゲルの分解による徐放性を持たせる。Basic fibroblast growth factor(bFGF)の血管新生を促進する能力は既に報告されている。したがって、本研究ではモデルケースとして in vivo における bFGF 固定化 G/O による皮下の血管新生効果の評価を行い、G/O による増殖因子の経皮送達の有効性を評価する。紫外線 B(UVB)誘発の急性皮膚損傷モデルおよび糖尿病性潰瘍の慢性皮膚損傷モデルを使用し、増殖因子固定化 G/O が急性および慢性皮膚損傷の予防および修復に及ぼす効果を評価し、G/O の経皮送達の有効性を検証する。

第 1 章では、本研究を行うにあたっての背景、目的および本研究の方針を示した。

第 2 章では、本研究と関係する既往研究について示した。

第 3 章では、G/O の特性評価と最適化を行った。粒子径が約 123 nm で制御可能であり、7 日間の安定性を維持し、皮膚浸透性が高く、経皮投与に適している G/O の開発が成功した。G/O は粒子調整が可能であり、安定性があり、経皮投与に適した特性を得られた TDDS キャリアとしての応用

が可能であることが期待された。

第 4 章では、bFGF 固定化 G/O の経皮送達による血管新生誘導評価を行った。血管内皮細胞の増殖と遊走を刺激し、血管新生を促進する能力が報告される bFGF をモデル増殖因子として経皮送達した後の血管新生の結果から、G/O の経皮送達の有効性を評価した。異なる bFGF の投与量により血管新生を効果的に促進し、一週間と二週間の評価でその増強が示された。

第 5 章では、増殖因子カクテル G/O の経皮投与による UVB 誘発皮膚障害の予防・修復効果を行った。UVB に誘導された急性皮膚損傷、例えば紅斑、皮膚の湿度減少、炎症、および表皮真皮層の増厚を、増殖因子カクテル G/O の投与によって軽減できることを示した。また、G/O は UVB に誘導された毛包と脂腺の損傷の予防および治療する潜在能力も示した。

第 6 章では、増殖因子カクテル G/O の経皮送達による難治性糖尿病褥瘡モデルの治療を行った。糖尿病マウスは長期間にわたり炎症状態にあるため、治癒と修復が遅れる。次に、6 つの増殖因子を含むカクテルを G/O を用いて経皮送達し、難治性糖尿病褥瘡の治療を試みた。糖尿病褥瘡に対して、増殖因子カクテル G/O が促進作用を示した。正常褥瘡だけでなく、糖尿病性の褥瘡に対しても調節および促進作用を示した。

第 7 章では、本論文の総括および将来の展望を示した。