

Nanosized drug delivery systems based on polyion complex vesicles (PICsomes) pioneered by developing novel encapsulation methods

後藤, 晃範

<https://hdl.handle.net/2324/7329552>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (システム生命科学), 論文博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名 : 後藤 晃範

論 文 名 : Nanosized drug delivery systems based on polyion complex vesicles (PICsomes) pioneered by developing novel encapsulation methods (ポリイオンコンプレックス型ベシクル(PICsomes)への新規物質内封法が開拓するナノ薬物送達システムに関する研究)

区 分 : 乙

論 文 内 容 の 要 旨

薬物送達システム(Drug Delivery Sysytem, DDS)は適切な場所に適切な量の薬物を送達するのみではなく、吸収性改善、体内動態の改善、薬物の安定性改善、徐放化(長時間作用化)、副作用の低減など有用な効果を示す技術である。特に、抗がん剤のように強い作用をもたらす薬物は、全身に効果を示すと激しい副作用が発現するため、DDS 化して投与することが望まれている。がん治療においては、Enhanced Permeation and Retention (EPR)効果及び、ナノサイズの粒子は細胞に取り込まれやすいという利点もあり、ナノサイズ化した様々な DDS が研究されてきた。ベシクル型のポリマーソームはそのような DDS の 1 つであり、膜の調整が可能、親水性の化合物、抗がん剤などを内封可能、半透膜である、自己組織化するなどの特徴的な性質をもつ。しかし、生体内での安定性及び薬物の安定放出に課題がある。それを克服したのがポリイオンコンプレックス型ベシクルである PICsome である。PICsome はホモポリカチオンとブロックポリアニオンから形成されるポリマーソームの一種であり、架橋することにより安定性を飛躍的に向上させることが可能である。また、血中滞留性が高く、腫瘍集積性に優れている。しかし、半透膜から成るため、その内部水相に低分子医薬品を保持することが出来ない。PICsome を汎用性の高い DDS プラットフォームとするため、本研究では PICsome への新規内封法を軸として①PICsome に低分子を内封し、徐放性製剤とすること②PICsome の特性を生かした酵素プロドラッグ療法(Enzyme prodrug therapy, EPT)を行うことを目的とした。

第 1 章では、がん治療における DDS の基本原理及び経歴について述べ、その先行研究についてまとめた。また、PICsome の課題を先行研究から明確にし、本研究の目的を記載した。

第 2 章では、PICsome に無機吸着剤であるメソポーラスシリカナノ粒子(MSN)を内封し、低分子化合物を保持・徐放することを試みた。MSN のように表面に電荷を帯びた粒子は PICsome の自己組織化を妨げる。そこで、まず MSN 表面にホモポリカチオンを吸着させ、そこにブロックポリアニオンを加えることで MSN 周辺での PICsome 形成を促し、MSN 内封効率を向上させることに成功した。また、PICsome の半透膜性を利用し、MSN 内封 PICsome(MSN@PICsome)を作製した後内部の MSN 表面を修飾することに成功し、保持させたい低分子化合物に合わせて MSN 表面を最適化することが可能なことを実証した。MSN 表面にアミノ基修飾した A-MSN@PICsome 及びスルホン基修飾した S-MSN@PICsome を作製し、それぞれローズベンガル及びゲムシタビンを保持・

徐放することに成功した。ゲムシタビン内封 S-MSN@PICsome は空の PICsome と比較して遜色ない体内動態を示し、in vivo においても A549 担がんヌードマウスに対して優れた抗腫瘍効果及び顕著な副作用低減効果を示した。本結果により、PICsome をベースとした低分子薬物によるがん治療への可能性を示した。

第 3 章では、PICsome の特性を生かした EPT への応用を試みた。PICsome の優れた腫瘍集積性と半透膜という特性は EPT に向いているが、治療効果を示せるほどの内封量をもつ PICsome を作製することが困難であった。酵素のような水溶性高分子の内封効率を向上させることを目的とし、新規の内封法である stepwise crosslinking 法(SWCL)を見出した。SWCL 法は 1 段階目に部分的に PICsome を架橋し、膜透過性の高い状態かつ外部環境に対する安定性の高い状態を作り、ある一定の分子量の高分子を内封する。その後、2 段階目の架橋で膜透過性を下げ、さらに安定性を向上することにより生体内で内封した高分子が漏れ出すことなく存在できるようにした。これにより、今まで不可能であった濃縮した PICsome 溶液中、高イオン強度の溶液中、または電荷をもつ分子が多く存在する溶液中であっても水溶性高分子を内封させることが可能となり、内封効率を向上させることが可能となった。この SWCL 法により、従来の方法よりも内封量の多いシトシンデアミナーゼ(CD)を内封した PICsome(CD@PICsome)の調製に成功した。CD@PICsome は in vitro で CD 単体よりも繰り返し安定性に強く、保存安定性にも優れていた。さらに、CD@PICsome 及び 5-フルオロシトシン(5-FC)を用いた EPT により、C26 担がんマウスにおいて優れた in vivo 抗腫瘍効果を示し、副作用を著しく軽減した。なお、新規内封法である SWCL 法は、1 つの PICsome に複数の異なる酵素を内封できる可能性があり、PICsome 内でのタンデム酵素反応に基づくプロドラッグ併用療法や新規プロドラッグ設計に貢献できると考えている。このように、PICsome ベースの EPT は、がんを含む様々な疾患の治療に応用でき、薬物療法に新たな道を開く可能性があると考えられる。

第 4 章では、新規開発した SWCL 法を用いて、溶解すると粘性を示す水溶性高分子であるヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を PICsome に内封し、水溶性低分子化合物を保持・徐放することを試みた。HPMC は高濃度になるほど粘性が高くなるため、内封濃度を上げることでより水溶性低分子保持能が高い PICsome が調製できる。SWCL 法は高粘度の溶液中でも PICsome に水溶性高分子を内封することが可能であるが、高粘性液体中では vortex ミキシングが出来ない。そこで、vortex ミキシングの代わりに超音波を照射することにより、同等以上の HPMC 内封効果を示すことを見出した。このようにして調製した HPMC 内封 PICsome は、モデル化合物であるローズベンガル及びゲムシタビンをそれぞれ保持することに成功し、1 次放出挙動を示す徐放性 DDS であった。

第 5 章では、General conclusion として本研究の総括及び今後の展望について述べた。