

## 温度応答性高分子を用いた新規ナノ粒子製剤の開発

### Development of nanoparticle formulation using functional polymer

○ 唐木美由紀<sup>1</sup> 綾野絵理<sup>1</sup> 西尾忠<sup>1</sup> 金澤秀子<sup>1</sup> 岡野光夫<sup>2</sup>

1. 慶應義塾大学大学院薬学研究科 2. 東京女子医科大学

Miyuki KARAKI<sup>1</sup>, Eri AYANO<sup>1</sup>, Tadashi NISHIO<sup>1</sup>, Hideko KANAZAWA<sup>1</sup>, Teruo OKANO<sup>2</sup>

1. Faculty of Pharmacy, Keio University

2. Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medicine University

#### 1. はじめに

一般に薬物を服用した際、有効成分が患部に届き、効き目を発揮するのは、投与量のわずかに100分の1~10,000分の1に過ぎない。そして、患部以外に到達した薬物が正常組織に作用する事で副作用が生じてしまう。このようなデメリットを改善する技術として、DDS (Drug Delivery System) 技術が注目を集めている。DDSとは、薬剤を“必要な場所”に“必要な時”、“必要な量”だけ送達するシステムである。

本研究では DDS 技術を用いることで、病的部位への選択性が高く、副作用の少ない薬剤の開発を目指している。我々は、機能性高分子修飾ナノ界面において粒子表面の性質制御が可能であることを明らかにしている。そこで、相転移温度 (LCST) を有する poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) をナノ粒子に導入し、温度に応答した粒子表面の性質変化に起因する薬物放出制御能を有する薬物キャリアの作製を行ってきた。温度に応答した薬物放出が可能になれば、炎症部位の熱や癌温熱療法と併用し、患部選択性が高く副作用の少ない新規薬剤が得られる。今回、作製した温度応答性ナノ粒子の粒子表面特性ならびに温度による放出挙動、血中安定性を評価すると同時に、ナノ粒子の細胞内デリバリーを検討した。

#### 2. 実験方法

ラジカル重合により PNIPAAm 及びその共重合体を合成、次いで Lactide の開環重合により温度応答性高分子とポリ乳酸 (PLA) とのコポリマーを得た。また、o/w 型溶媒拡散法により、シェル部が PNIPAAm 共重合体・コア部が PLA の薬物キャリアを作製した。封入薬物にはリン酸ベタメタゾンを用いた。Zetasizer Nano を用いて粒径及び表面の電位を測定し、HPLC 測定により薬物封入率を評価した。また、蛍光色素を結合したキャリアを作製、マウスマクロファージ様細胞 (RAW 263.7 cell) への取り込み実験を行い、温度による細胞への取り込み差を確認した。

#### 3. 実験結果及び考察

DMAAm 及び DMAPAAm を PNIPAAm に共重合することで、体温付近及び体温より高温側に LCST を有するコポリマーが合成された (DMAAm : 20 % LCST : 41.9°C、5 % LCST : 37.2°C)。さらに、PLA と機能性高分子の混合比、粒子作製時の滴下速度を調整することで、100~150 nm の粒子の作製にも成功した。これらの結果から、サイズ制御による選択的な病的部位移行性ならびに、体温以上の温度下での粒子表面の性質制御が期待される。このことは細胞実験からも明らかにされ、温度応答性ナノ粒子は低

温では取り込まれないが、LCST より高温側では取り込まれることが確認された。

また、カチオン性ポリマーである DMAPAAm を共重合した温度応答性高分子の電位はプラスを示した。ナノ粒子がライソソームにより取り込まれると仮定すると、DMAPAAm を共重合したことで、プロトンスポンジ効果 (Fig.2) が期待され、細胞取り込み後の薬物放出効率の向上が見込まれる。

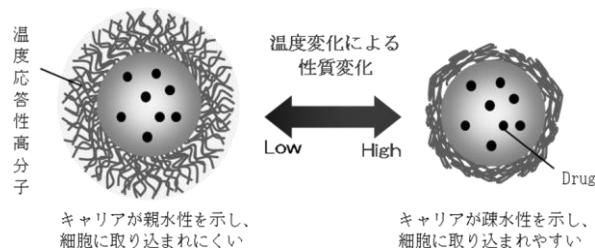


Fig.1 温度応答性ナノ粒子の模式図

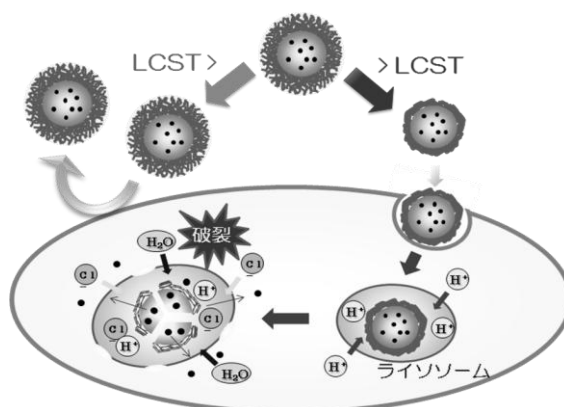


Fig. 2 Proton sponge effect

#### 4. 今後の展望

今回の結果より、温度応答性 DDS ナノキャリアは組織蓄積性のみならず、熱による細胞内取り込み制御も可能であることが示された。今後は、細胞内に取り込まれたナノ粒子内からの薬物放出が重要となる。また、動物でのナノ粒子の有効性や安全性を確認することで、副作用が少なく、患者への負担を軽減できる新規薬剤を目指していく。