

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	ポリリボ酸を基盤とした次世代経口薬物送達システムのプラットフォーム開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行
	研究分担者	所属・職名	薬学部薬剤学分野・教授	氏名	尾上 誠良
		所属・職名	薬学部薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平
		所属・職名	フダン大学・教授	氏名	Wei Wu
		所属・職名	プリンストン大学・教授	氏名	Robert K. Prud'homme
	発 表 者	所属・職名	薬学部薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行

講演題目
ポリリボ酸を基盤とした次世代経口薬物送達システムのプラットフォーム開発
研究の目的、成果及び今後の展望 本研究は、近年、重要性の高まる治療モダリティである中分子医薬品、すなわちペプチドおよび核酸医薬品など、注射等の侵襲的な投与経路以外に有効な投与経路が存在していない化合物群をターゲットとした投与形態として、新規経口デリバリーシステムのプラットフォーム開発を目指した。申請者らは、機能性食品成分の一種である α-リボ酸が種々の物理的ストレスによって容易にポリマー化してしまうという短所を逆にとり、触媒なしで容易に合成可能な生分解性の機能性ポリマーとしてポリリボ酸 (pLA) を開発した (<i>Mol. Pharm.</i>, 2022). pLA は、食品由来成分である α-リボ酸を原料とする安全性の高いポリマーであり、薬物担体として用いた場合、内封化合物の安定性向上や吸収性改善について高いポテンシャルを有している。本研究では、中分子医薬品のモデル化合物として 11 アミノ酸残基より構成される疎水性環状ペプチドである cyclosporine A (CsA) (分子量約 1,200) を用い、pLA をナノキャリアとして応用した mucosal drug delivery system (mDDS) の確立を目指した。消化管の吸収部位表面には粘液層が存在し、難水溶性化合物の吸収過程における障壁となり得る。粘液中における薬物または薬物搭載粒子の拡散挙動を改変する mDDS の応用により内封薬物の消化管吸収制御が期待できる。Emulsion solvent evaporation 法にてナノ粒子懸濁液を調製し、凍結乾燥することで CsA-loaded poly(lipoic acid) nanoparticles (pLA-NP) を得た。pLA-NP および NP は 200 nm 程度の均一なナノ粒子であった。pLA-NP および NP は放出試験開始 12 時間後にて CsA 原末と比較してそれぞれ 4 および 6.7 倍の放出量であり、ナノ粒子化による溶解性の向上を認めた。人工粘液中の拡散速度について、pLA-NP は NP の 2.7 倍を示し、粘液透過性が向上していた。ラット腸管灌流後の小腸における蛍光イメージングにて、pLA-NP は粘膜組織上に広く分布していたが、NP の分布は限定的であった。pLA-NP をラット経口投与後の BA は、CsA 原末と比較して 3.6 倍、NP と比較して 1.9 倍を示し、粒子の粘液透過性が CsA の消化管吸収増大に寄与したと考える。 以上、mDDS を応用した粒子設計は粘液中での粒子挙動の改変により消化管吸収の制御を可能とし、CsA のような中分子化合物を用いた安全かつ効果的な薬物治療への貢献に期待する。今後、より大きな分子をターゲットとした技術の適用範囲の拡大ならびに生体内における化合物安定化における有用性を明らかにするための検討を実施予定である。