

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

研 究 テーマ	ポリリポ酸を基盤とする次世代型ナノキャリアによる中分子医薬品の経肺薬物送達技術の開発				
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
	研究協力者	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
ポリリポ酸を基盤とする次世代型ナノキャリアによる中分子医薬品の経肺薬物送達技術の開発
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新規投与形態開発を目指した。数ある投与形態の中でも、肺からの薬物吸収は肺胞に由来する広大な表面積、豊富な血管網、薄い上皮細胞、薬物代謝酵素の活性が低い等、消化管と比較しても薬物の効率的吸収に望ましい条件が揃っており、中分子医薬品の新たな投与経路として期待されている。申請者らは、機能性食品成分の一種である α-リポ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ポ酸 (pLA) を開発した (Mol. Pharm., 2022)。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。呼吸器系の組織表面には粘液層が存在し粘液-繊毛クリアランスによって常に異物が排除されている。これらは薬物吸収の障壁となる一方で、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 pLA 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。また、生体組織中における粘液拡散性について精査すべく、すでに評価系を確立しているラット腸管灌流後の小腸における蛍光イメージングを行った結果、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り、<i>in vitro</i> 試験の結果と同様に pLA-NP の粘液透過性が認められた。これまでの検討で、粘液透過性ナノ粒子は経肺投与後における肺内滞留性向上に有用であることを明らかにしており (Pharm Dev Technol, 2025)、pLA 粒子の吸入製剤化は内封薬物の吸収性改善に有用であると考えられる。今後、ラット経肺投与後における薬物動態について精査していくことで pLA の次世代型ナノキャリアとしての有用性を明らかにしていく。 以上、pLA を基盤とした mDDS 粒子設計は粘液中での拡散挙動の改変により吸収制御を可能とし、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、肺内動態の詳細を明らかにするとともに、技術の適用範囲の拡大のための検討を実施予定である。