

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

研 究 テーマ	<i>In silico</i> modeling & simulation 技術の戦略的応用による 次世代型の経口ナノドラッグデリバリーシステムの構築				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平
	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・准教授	氏名	佐藤 秀行
		所属・職名	米国 Princeton 大学・教授	氏名	Robert K. Prud'homme
		所属・職名	中国 Fudan 大学・教授	氏名	Wei Wu
		所属・職名	豪州 Sydney 大学・教授	氏名	Hak-Kim Chan
		所属・職名	米国 Purdue 大学・助教	氏名	Kurt D. Ristroph
		所属・職名	薬学部・薬剤学分野・客員准教授 (東京理科大学・准教授)	氏名	上林 敦
	発 表 者	所属・職名	薬学部・薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平

講演題目
次世代型の経口ナノドラッグデリバリーシステムの構築： dual mucosal drug delivery system の提唱
研究の目的、成果及び今後の展望
生体膜透過性が乏しい薬物の製剤化では透過性向上を目的に cell penetrating peptide (CPP) などカチオン性分子を用いて薬物内包キャリアの表面修飾が行われる。一方で、ナノ粒子の表面物性は粘液中の粒子拡散挙動に大きく影響するため、効率的な経粘膜吸収を実現するには粘液透過性と細胞膜透過性の両方に優れた製剤化が望まれる。本研究では、生体膜透過性向上を指向したナノ粒子の表面物性変化が消化管内における粒子の拡散挙動に及ぼす影響を明らかにするとともに、効率的に粘液層と細胞膜を突破する dual mucosal drug delivery system (dmDDS) を次世代型ナノドラッグデリバリーシステムとして提唱する。 新規に環境応答型近赤外蛍光物質 (P2 probe) を合成し、その分光学的特性を評価した。Flash Nano-Precipitation (FNP) 法を用いて P2 probe、疎水性コア (vitamin E)、カチオン性両親媒性高分子 polystyrene-block-poly(<i>N,N</i>-dimethyl aminoethyl methacrylate) から成る正帯電ナノ粒子 (cNCs/P2) を調製した。高分子を中性両親媒性高分子 polystyrene-block-poly(ethylene glycol) に置き換えて電気的中性ナノ粒子 (nNCs/P2) を調製した。各サンプルの粒子特性、粒子と粘液成分 mucin 間の相互作用、artificial mucus (AM) 中の粒子拡散性を評価した。各サンプルをラット消化管還流後、摘出小腸の輪切切片を共焦点レーザー顕微鏡により観察し、粒子の消化管内分布を精査した。 P2 probe は water-initiated aggregation-caused quenching effect を示した。P2 probe は消化管内では粒子内の疎水性コアでのみ蛍光を発し、消化管液中に漏出した場合には消光すると考えられ、従来よりも高精度な蛍光イメージングを可能にすると考える。人工腸液中、cNCs/P2 と nNCs/P2 の平均粒子径は約 200 nm、ζ-potential はそれぞれ約 30 と 0 mV であった。水晶振動子マイクロバランスにおいて cNCs/P2 と nNCs/P2 を添加した際の振動数減少はそれぞれ 2.72 と 0.72 kHz、AM 中の粒子拡散試験において 30 min あたりの粘液透過量はそれぞれ 1.6 と 8.3% であった。小腸輪切切片の共焦点レーザー顕微鏡観察像より、nNCs/P2 は粘液層の管腔側から粘液層深部まで全体に広がって分布しており、消化管粘液中における高い拡散性を示した。その一方で、cNCs/P2 は一部が粘液層を拡散したものの、大部分は管腔側表面に局在していた。生体膜透過性が乏しい薬物を搭載したナノ粒子に対して CPP などのカチオン性分子を修飾する場合、本アプローチが粘液中の粒子拡散性低下によって結果的に細胞取込みを減少させてしまうというジレンマを引き起こすことが懸念される。そこで消化管内の微小環境 pH を一時的に変化させることで、正帯電ナノ粒子の粘液拡散性向上とそれに伴う粘液層深部への送達量増大を試みた。cNCs/P2 の ζ-potential は pH 上昇に伴って低下し、AM 中の粒子拡散性は pH 上昇に伴って増大した。本結果は、microenvironmental pH-modifier を戦略的に活用することで粘液透過性と細胞膜透過性の両方を制御可能な dmDDS の実現が可能であることを示唆しており、今後その実現に向けて研究を継続していく。