

ナノ粒子 in 脂質ナノ粒子

岡本 行広

医薬品の性能を十分に発揮するためには drug delivery system (DDS) の開発が必須である。DDSに要求される点として、薬物運搬体が、(i) 非毒性であること、(ii) 適切な場所および時間で薬物を放出可能なこと、(iii) 運搬体のサイズ制御が可能であること、があげられる¹⁾。

このような要求を満たす薬物運搬体として、脂質分子で構成される脂質小胞体 (リポソーム) は有望であると考えられ²⁾、実際に一部で実用化もされている。リポソームの特徴として、上記 (i)、(iii) に加え、リポソーム表層を比較的簡便に修飾可能である点があげられる。表層修飾への polyethylene glycol やアフィニティーリガンドの利用により、血中滞留性の向上やターゲティング能の向上といった DDS に適したリポソーム製剤の合成が可能である。さらに、リポソームは、薬物運搬体として、脂質膜あるいは内水相に疎水性物質あるいは親水性物質を固定化/内包可能である。このように、リポソームは DDS 材料として有望な材料の一つであるが、上記 (ii) の薬物放出のコントロールに関しては依然問題があるように思われる。

この薬物放出のコントロールに関して、いくつかのアプローチが提案されている。その方法の一つが、金や鉄ナノ粒子を含むリポソームを作製し、このリポソームに対してレーザー照射あるいは交流電磁場を印加する手法である。これらの手法は、レーザー照射により金ナノ粒子、あるいは交流電磁場により鉄ナノ粒子の発熱を誘起し、この温度上昇により薬物の放出をコントロールするものである。しかし、金ナノ粒子の場合、レーザー利用のため、生体深部への適用は困難であると思われる。一方、鉄ナノ粒子の場合、交流電磁場は比較的、生体深部まで適用が可能である。つまり、鉄ナノ粒子とリポソームのハイブリッド材料は DDS を実現可能な材料として期待できる。

鉄ナノ粒子をリポソームに固定化する場合、(i) 内水相に内包、(ii) 脂質二分子膜内に固定化、(iii) リポソーム表層に固定化という手法を取り得る³⁾。この中で、(ii) の方法 (Fe-M-Lipo) は、磁場応答性に優れ、薬物放出のコントロール能に優れていると報告されている。また、脂質二分子膜内にナノ粒子を固定化することで、リポソームの安定性が向上し、内水相からの薬物の漏出を抑

制可能であると報告されている。しかし、Fe-M-Lipo を用いた DDS 研究は多くあるが、その同定方法や膜物性に関する研究は少ないのが現状である。

これに対し Qiu らは DDS を指向した Fe-M-Lipo の物性評価に関して報告している⁴⁾。彼らは、二分子膜内への鉄ナノ粒子の固定化の評価に関して、TEM や AFM 画像観察、DSC による相転移温度測定、蛍光プローブによる膜の流動性測定や膜の極性測定を実施している。また、固定化される鉄ナノ粒子の量の増加により、脂質分子の流動性の向上や脂質分子密度の低下を報告している。彼らの報告した分析手法は、Fe-M-Lipo の同定手法として重要なことはもちろん、膜の流動性や脂質分子密度が DDS に影響するために、DDS に最適な Fe-M-Lipo の設計指針の一つになるものと思われる。また、鉄ナノ粒子だけではなく、イメージング剤として期待される量子ドットなどの機能性ナノ粒子を、二分子膜内に固定化したリポソームのキャラクタリゼーションにも応用可能であると思われる。

以上、DDS を指向した鉄ナノ粒子/リポソームハイブリッド材料の特徴およびその同定法に関する研究を紹介した。一見すると、鉄ナノ粒子/リポソームのハイブリッド材料は DDS 材料として完成された技術であるように思われる。しかし、*in vivo* での応用を考える際、現状の鉄ナノ粒子の性能を上回る鉄ナノ粒子の合成、病巣への集積・薬物徐放機能を有する脂質を用いたリポソーム製剤、脂質二分子膜内の局所に鉄ナノ粒子を包埋したヤヌス粒子型リポソームなど、DDS の高性能化が必要であると思われる。このような新規の鉄ナノ粒子/リポソームのハイブリッド材料の開発指針ならびに開発後の特性評価においても、今回紹介した Qiu らの手法は有用であると考えられる。

- 1) 田畑泰彦ら：ドラッグデリバリーシステム DDS 技術の新たな展開とその活用法、メディカルドゥ (2003)。
- 2) 秋吉一成ら：リポソーム応用の新展開～人工細胞の開発に向けて～、エヌ・ティー・エス (2005)。
- 3) Preiss, M. R. and Bothun, G. D. *Expert Opin. Drug Deliv.*, **8**, 1025 (2011)。
- 4) Qiu, D. *et al.*: *Chem. Phys. Lipids*, **165**, 563 (2012)。