

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	マイクロ流体デバイス法を用いたポリマー/ペプチド共集合化ナノ粒子調製技術の確立と粒子物性解析				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	金沢 貴憲
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	近藤 啓
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	照喜名 孝之
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	近藤 啓

講演題目	マイクロ流体デバイス法を用いたポリマー/ペプチド共集合化ナノ粒子調製技術の確立と粒子物性解析
研究の目的、成果及び今後の展望	<p><b>【目的】</b>  生体に備わる鼻腔-中枢の物質輸送ルート (Nose-to-Brain) を利用して核酸医薬を中枢へ送達することを企図したナノ粒子は、生体安定性の高いナノ粒子形成ブロックポリマーと鼻粘膜透過性を促進すると考えられるペプチドを共集合化することで調製される。本ナノ粒子を実用化に繋げるためには、均質で再現性よく製造できる技術の確立が求められる。そこで本研究では、新規ナノ粒子製造法として注目されるマイクロ流体デバイス法 (MF) を用いて、均質で再現性良く製造するための条件を模索するとともに調製される共集合化ナノ粒子 (NP) の粒子物性 (粒子径、表面電位、形態観察、表面力学物性解析等) を明らかにすることを目的とした。</p> <p><b>【方法】</b>  ブロックコポリマーであるポリエチレングリコール-ポリカプロラクトンをテトラヒドロフランに、ステアリン酸修飾機能性ペプチドをHEPES緩衝液に溶解させた。2つの溶液を用いてバッフル型MFにより共集合化NPを調製し、アンチセンスオリゴ核酸 (ASO) を搭載した。ASO搭載前後のNPの粒子径、多分散指数 (PDI)、表面電位を動的光散乱法で評価した。ASO搭載NPを経鼻投与し、初回投与から1週間後に脳と脊髄を摘出後、標的遺伝子Malat-1のノックダウン (KD) 活性をqPCRで評価した。</p> <p><b>【結果・考察】</b>  調製条件を変化させることで、+10 mV程度の正の表面電荷を有する粒子径が異なる (30, 80 nm) NPを調製することができた。次にASO搭載NPの物性を評価した。ASO添加量増加に伴い粒子径は増加、表面電位は低下する傾向を示した。これは負電荷を持つASOがNPの正電荷を低下させたと考えられる。PDIは0.2以下を示し、分散均一性は良好と考えられた。最後に粒子径の違いによる脳と脊髄でのKDへの影響を評価した。コントロール群、ASO非搭載NP投与群、機能性ペプチド-ASO複合体投与群と比較し、ASO搭載NP群はKDを示した。一方、粒子径の違いによるKDの違いは見られなかった。以上より100 nm未満のNPでは粒子径が脳および脊髄の標的遺伝子に対するKDに大きな影響を与えない可能性を示した。</p>