

ナノ・ドラッグ・デリバリー・システムの開発

理工学部 生体医工学科、バイオ・ナノエレクトロニクス研究センター

前川 透 教授、センター長 Toru Maekawa



研究概要

脳腫瘍へのナノ・ドラッグ・デリバリー

研究シーズの内容

神経膠腫は迅速に転移し、脳全体に拡散します。血液脳関門が存在しているため、化学療法剤を脳の特定の領域に送達することは非常に困難であることが知られています。そこで、細胞毒性が低く、脳関門を通過し、目標腫瘍に結合し、薬を投与するナノ・ドラッグ・デリバリー手法の開発が望まれています。

本研究では、薬(Cursin)内包ハイブリッド固体脂質ナノ粒子(Hybrid solid-lipid nanoparticles (HSLNs))を合成し(図1参照)、粒子表面を2種類の分子(RGD tripeptide, Transferrin)で修飾しました。

水溶液中での平均粒子径(流体力学直径)および表面ゼータ電位は、それぞれ 190 nm、- 8 mV で、単分散が実現されています。HSLNs の生体整合性の高さ(細胞毒性の低さ)も確認しています。

薬の放出量は、24, 36, 48 時間後に 32, 51, 83 % であり、複雑な粒子構造により持続的で遅延した薬の放出が可能となりました。脳関門の *in vitro* 実験を実施し、上記 2 種類の分子による表面修飾により、粒子が高い脳関門透過性を有することを確認しました。さらに、RGD tripeptide と Transferrin の固定化に対する最適比率を明らかにしました。

ネズミを用いた *in vivo* 静脈投与実験を実施し、本研究で開発した、粒子表面を 2 種類の分子で修飾した薬内包 HSLNs が脳腫瘍の治療に有効に働くこと(脳関門の通過・脳腫瘍への特異的結合・薬の投与・脳腫瘍の縮小・延命)を実証しました。

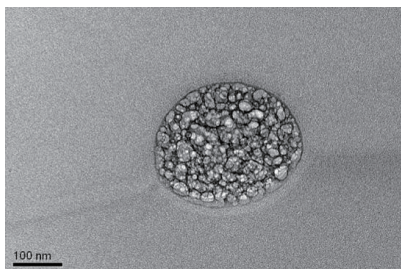


図 1 ハイブリッド固体脂質ナノ粒子の透過型電子顕微鏡像

研究シーズの応用例・産業界へのアピールポイント

1. 粒子表面修飾分子を適切に選択することにより、他の種類の腫瘍への特異的結合が実現されます。つまり、本研究で開発したナノ・ドラッグ・デリバリー粒子は、様々ながん治療に応用することができます。
2. 様々な薬の内包および腫瘍への特異的結合が可能なため、正常細胞への攻撃(副作用)を抑制した薬の効果が検証できます。

特記事項(関連する発表論文・特許名称・出願番号等)

1. 特許第 6321305 号 薬物送達用ナノ粒子組成物
2. M.S. Mohamed *et al.*, Structurally distinct hybrid polymer/lipid nanoconstructs harboring a type-I ribotoxin as cellular imaging and glioblastoma-directed therapeutic vectors, *Macromol. Biosci.* **14**, 1696-1711 (2014). DOI: 10.1002/mabi.201400248