

ナノサイズフレークで、伸縮自在の“ふわふわカプセル”を作製

—抗がん剤等の放出持続時間を自在に制御—

平成24年5月8日

独立行政法人 物質・材料研究機構

概要

1. 独立行政法人物質・材料研究機構（理事長：潮田 資勝）国際ナノアーキテクトニクス研究拠点（拠点長：青野 正和）超分子ユニット（ユニット長：有賀 克彦）の吉 慶敏（じ ちんみん）MANA 研究者らは、メルボルン大学（オーストラリア）の F. カルーン教授と共同で、無機物のナノメートル厚のフレーク状物体（ナノシート¹⁾）でできた伸縮自在のカプセルを新たに開発しました。抗がん剤などの薬物の放出持続時間を自在に制御し、数倍に延長できることを実証しました。
2. ドラッグデリバリーシステム（DDS）²⁾ は、癌などの病理部位に薬物を確実に送り込む手法として期待されています。通常、薬物は体内で吸収・分解されるため、患部以外の部位にも広範囲に分散し、患部に薬物が到達できるかどうかは制御できるわけではありません。そのため、薬物を運搬できるマイクロカプセルやナノカプセルの開発が急がれています。
3. これまで、カプセルを形成する物質としてシリカ³⁾などの無機物と脂質／ポリマーなどの有機物が用いられてきました。無機物のカプセルは、硬くて強靱ですが、構造を臨機応変に調節するのは容易ではありません。有機物のカプセルは柔らかくて構造の調節が可能ですが、機械的強度に劣ります。その両者の利点を生かしたようなカプセル構造を薬物担体として開発することが望まれていました。
4. 本研究では、無機物であるシリカのナノシートがふんわりと集まって出来上がった“ふわふわ”カプセルの開発に成功しました。これは、機械的に安定な無機物のカプセルでありながら、自在に構造を制御できるカプセルです。
5. このカプセルは、熱をかければ収縮・膨張し、また、いろいろな pH で調整すれば、薬物の通り道となる外壁の孔（ナノシートの隙間）の大きさを変えることもできます。その結果、抗がん剤 DOX⁴⁾ の放出持続時間を従来の単純構造のポーラスカプセルに比べて、数倍長くすることに成功しました、あらかじめ適当な pH 条件下でカプセルを処理しておくことで、薬物を通す孔の構造が変わり、薬物の放出持続時間や薬物の貯蔵量をコントロールすることもできます。
6. 本研究成果は、科学雑誌「Small」のオンライン速報版で公開されます。

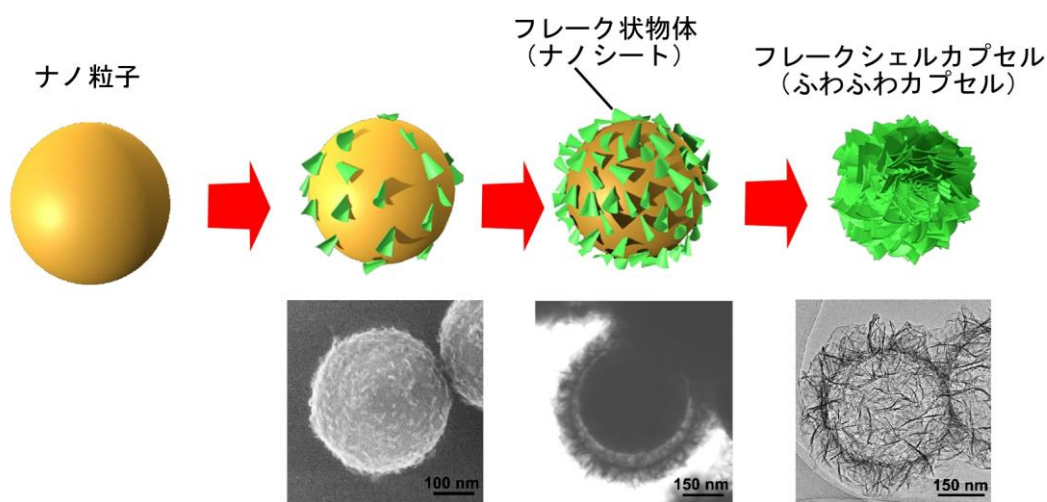
研究の背景

高齢化社会に直面するに当たり、医療技術の開発は持続的な社会環境を形成するための重要な鍵になります。特に、微量でありながら非常に効果の大きい薬物や病理に対して設計された遺伝子を特定の病理部位に送り込むことの必要性は増していくでしょう。これまでの単純な薬物投与では、それらの薬物は体内で吸収・分解されるため、患部以外の部位にも広範囲に分散し、患部に必要量の薬物が到達できるかどうかは制御できるとはかぎりません。このような方法では、貴重な薬物や遺伝子の多くが無駄に拡散し、副作用の可能性はあるばかりか、経済的にも望ましい状況ではありません。そのため、癌などの病理部位に薬物を確実に送り込む手法として、ドラッグデリバリーシステム（DDS）の技術開発が期待されています。DDS では、カプセルなどの担体に薬物を封入し、病理部位に薬物を運ぶことになります。このようなカプセル素材を開発することが、物質・材料科学の医療への重要な貢献になります。

これまで、DDS に用いられる薬物担体として、様々なマイクロカプセルやナノカプセルが開発されてきましたが、その多くが望まれる全ての性質を満たしているわけではありませんでした。このようなカプセルの構成物質は大きく分けて有機物と無機物に分けられます。有機物のカプセルは柔らかくて構造の調節が可能ですが機械的強度に劣ります。無機物のカプセルは硬くて強靭ですが、構造を臨機応変に調節するのは容易ではありません。有機物と無機物の両者の利点を生かしたようなカプセル構造を薬物担体として開発することが必要です。

成果の内容

本研究では、機械的に安定な無機物のカプセルでありながら、構造を自在に制御できるカプセルを開発しました。このカプセルは、シリカナノシート（ナノメートル（十億分の一メートル）の厚さでできたフレーク状物質）がふんわりと集まって出来上がったものです。図1に示すように、シリカ粒子を適当な条件下の溶液中に漬けておくと、ナノ粒子⁵⁾が外側から徐々に溶けていきながら、その周囲でナノシートとして再析出します。最終的に、元のナノ粒子は全部溶けきってしまい、後にはナノシートがふんわり集まって出来たカプセルができます。ここで出来た“ふわふわ”カプセルは「フレークシェルカプセル（コーンフレークのような断片が殻になっている中空カプセル）」と名づけられました。



ナノ粒子が周囲から溶けていきそこにナノシートが集まり最後に中空のカプセルになる

図1 フレークシェルの形成

フレークシェルはシリカのナノ粒子が外側から溶解していき、その周囲でナノシートが析出集合していくことで形成される。

このカプセルは従来の無機物質のカプセルとは異なり、形状が大変柔らかいという特徴を持っています。例えば、温度をかけながら電子顕微鏡でその形態を観察したところ、直径が20%程度収縮することもわかりました。また、いろいろな pH⁶⁾ の水溶液にさらしておくだけで、カプセル壁の詰まり方(孔構造)を調整することもできます。つまり、こちらの要求に応じていろいろな構造に調整しうるカプセルといえます。無機のかたい構造を構成要素に持ちつつ、このように自在に構造を柔軟に調整できるカプセルはこれまでほとんど例がありません。

このカプセルの内部には様々な薬物を取り込むことが出来ます。このカプセル壁はナノシートが入り組んでできているため、その隙間の構造は複雑化しています。カプセル内部に取り込まれた薬物はこの隙間を通して外部に放出されますが、この構造を制御することにより、薬物の導入量や放出速度を調節することが出来ます。この特性は、薬物を持続的に患部に投与するという DDS 機能にとって大変重要なものであり、抗がん剤 DOX を用いた我々の実験では、従来の単純構造のメソポーラスカプセルに比べて、今回のフレクシエルカプセルでは数倍も薬物放出持続時間が長くなりました。

図2に、構造がコントロールできるフレクシエルカプセルと孔の大きさが固定されている従来のシリカカプセル(ポーラスカプセルあるいは多孔性カプセル)を比べてみました。従来のカプセルが20%程度しか溶液中の DOX を内部に取り込めない条件で、フレクシエルカプセルは90%以上の DOX を内部に取り込むことが出来ます。これはフレクシエルカプセルのほうがより孔があいていたり水溶液との接触面積が大きいいため、その内部に DOX を容易に取り込むからです。この後、フレクシエルカプセルを処理して孔を小さくしました。そうすると、普通のポーラスカプセルでは4時間後に80%以上の DOX が漏れきってしまうのに対し、フレクシエルカプセルでは10%以下の放出率に抑えることができました。抗がん剤 DOX の取り込みやすさと放出しにくさをカプセル構造のコントロールで制御したわけです。この効果により、フレクシエルカプセルにはより多くの抗がん剤を封入できると同時にその放出速度を抑えることができました。結果として、従来のポーラスカプセルに比べて、抗がん剤放出持続時間が格段に長くなり、一つのフレクシエルカプセルで数日間も持続的に抗がん剤を投与することも可能となりました。

また、カプセルをあらかじめ適当な pH 条件下で処理しておくことで、薬物を通す孔の構造が変わり、薬物の放出持続時間や薬物の貯蔵量を微調整することもできます。構成要素であるシリカは、無機物であるので機械的強度に優れていると同時に高い生体適合性⁷⁾を持つことも知られています。

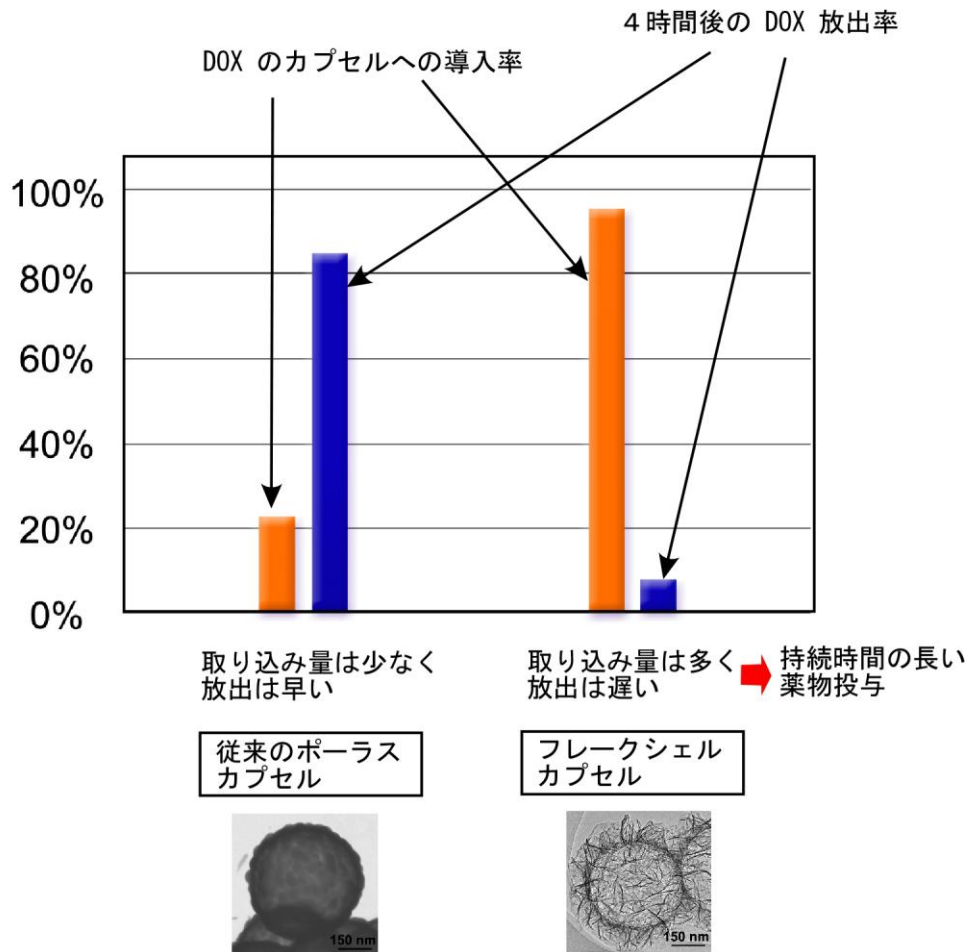


図 2 従来のポーラスカプセル（多孔体カプセル）とフレキシブルカプセルにおける抗がん剤 DOX の取り込みに量（オレンジ）と放出量（青）の比較

取り込み量はカプセルを分散した水溶液に DOX が取り込まれる割合で、放出量はそのうちの何%が 4 時間後までに放出されたかを示す。フレキシブルカプセルは取り込み量が多く、放出速度が遅いので、薬物放出の持続時間（薬物が患部に送られ続ける時間）が極めて長くなる。

波及効果と今後の展開

病理部位に薬物を投与するために必要な条件は、病理や薬物によって千差万別であり、それぞれに最適な DDS 系を開発することは、経済的にも労力・時間的にも必ずしも容易なことではありません。ですから、一つの物質系から多様に展開できることには大きなメリットがあります。今回開発した無機フレキシブルカプセルでは、元の粒子の選択や後処理によってカプセルの大きさが調節可能であり、薬物を通過させる孔構造も pH 変化による処理などによって簡単に変わります。結果として、望みの量の薬剤を内部に封入し、かつ、それを望みの速度で持続的に放出することが出来ます。したがって、様々な病気の状態に合わせ、量や持続時間を自在に調節できる優れた薬物運搬体になりえます。また、将来的な展開として、シリカ外壁を様々な化学物質や生体物質で修飾することも可能です。例えば、表面に特定の標的を認識できる抗体を結合させれば、特定の病的部位にのみ薬物を送り込むミサイル療法⁸⁾も可能になります。このように構造を自在に調節できるカプセルの開発・提案は、DDS 素材の開発に新たな指針を与えるものになるでしょう。

掲載論文

題目 : Flake-Shell Capsules: Adjustable Inorganic Structures

著者 : Qingmin Ji, Chunyan Guo, Xiaoyan Yu, Christopher J. Ochs, Jonathan P. Hill, Frank Caruso, Hiromoto Nakazawa, and Katsuhiko Ariga

雑誌 : Small (2012) (巻・号・ページは現時点では未定)

用語解説

(1) ナノシート

化学反応を用いて層一枚ごとに剥離して得られる厚さがナノメートルサイズの極薄のシート状物質。

(2) ドラッグデリバリーシステム (DDS)

薬をそのまま服用するのでは患部に十分に薬が届かないという欠点を補うため、マイクロカプセルやナノカプセルなどの物体に薬物を取り込んでおいて、患部に薬物を届ける方法。ここで、マイクロメートルは100万分の1メートル、ナノメートルは10億分の一メートルに相当する。

(3) シリカ

二酸化珪素のことで、ガラスなどと同じ素材。地球上にふんだんにある無機物質で生体適合性も高い。

(4) 抗がん剤 DOX

抗がん剤とは、癌の化学療法に使われる化学物質。DOX はドキソルビシン (慣用名 : アドリアマイシン) のことで、現在最も臨床で使われている抗がん剤の一つ。

(5) ナノ粒子

直径がナノメートルあるいはその10~100倍程度の粒子

(6) pH

溶液中の水素イオンの濃度の指標で、値が小さければ酸性で大きければアルカリ性。中性は $\text{pH} = 7$ 。

(7) 生体適合性

生体組織や細胞に対して炎症反応・免疫反応・血栓形成反応を起こさない性質、また、生体組織・細胞に対して毒性を持たない性質

(8) ミサイル療法

周囲の正常細胞や正常部位には影響を与えずに、特定の病的部位にターゲットを絞って薬物を投与するなどの手法

本件に関するお問い合わせ先

(研究内容に関すること)

独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)

主任研究者 有賀 克彦 (ありが かつひこ)

E-mail: ARIGA.Katsuhiko@nims.go.jp

TEL: 029-860-4597

URL: http://www.nims.go.jp/mana/people/principal_investigator/k_ariga/index.html

独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)

MANA 研究者 吉 慶敏 (じ ちんみん) ※日本語対応可

E-mail: JI.Qingmin@nims.go.jp

TEL: 029-851-3354 (内線 8923)

URL: http://www.nims.go.jp/mana/people/mana_scientist/qingmin_ji/index.html

(報道担当)

独立行政法人物質・材料研究機構 企画部門 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL: 029-859-2026

FAX: 029-859-2017