

薬物のカプセル化や徐放性に優れた有機ナノチューブを開発

異なる内外表面をもつ有機ナノチューブ

～様々な材料をナノカプセル化し、安定化し、放出するナノ空間材料～

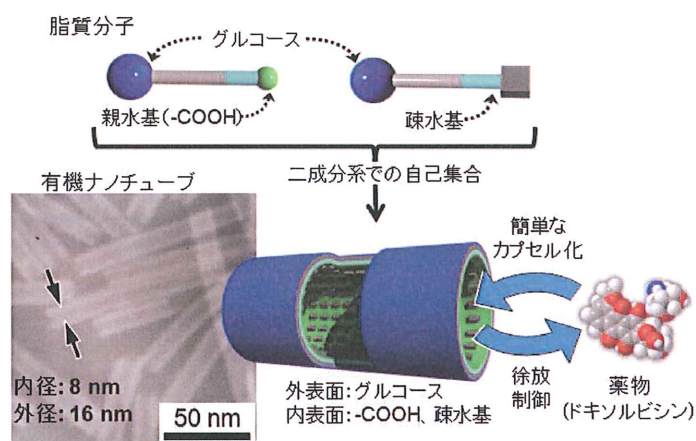
産総研ナノチューブ応用研セ ○増田光俊、丁 武孝、亀田直弘、南川博之、清水敏美

[1PC11]

(Tel:029-861-9368)

産業技術総合研究所ナノチューブ応用研究センターバイオナノチューブチームの増田らは、薬物を簡単にカプセル化でき、かつ優れた徐放性をもつ有機ナノチューブを開発した。この有機ナノチューブは内表面と外表面がそれぞれ異なる官能基で被覆されており、各表面を様々な官能基で修飾できる。この特徴を利用することで、抗がん剤として知られるドキソルビシンなどの薬物を「混ぜる」だけでカプセル化することが可能であった。さらに生体と類似の条件で同薬物の放出速度を自在に制御できるという優れた性質を示した。このため薬物徐放カプセルや分散材として製薬・医療分野のみならず、化粧品、農薬分野など幅広い分野での応用が期待される。

体内での薬物分布を量的・空間的・時間的に制御する技術（ドラッグデリバリーシステム、DDS）の1つとしてナノサイズのカプセル材料（ナノカプセル）の利用が期待されている。これは薬物を必要な時に、必要な場所（患部等）に送達することを可能にする。このため治療時の薬物の使用量やその副作用を軽減し、患者の生活の質を改善することができる。このナノカプセルでは、薬物を効率的にその内部に封入したり、封入した薬物の放出速度を任意に制御



簡単に効率的な薬剤のカプセル化とその徐放速度の制御に成功

できることが必要不可欠である。これまで脂質分子が形成するリポソームと呼ばれる球状小胞体や、高分子からなるミセル構造などのナノカプセルが用いられてきた。近年では新たな機能や形状をもつナノカプセル材料も開発され始めている。特にチューブ状のナノ構造体（ナノチューブ）はより多くの薬物を保持可能なナノ空間と放出のための開口部を兼ね備えた点で注目されていた。しかし生体と類似の条件下での不安定性に加え、薬剤封入効率や生体条件での徐放性が不十分であった。

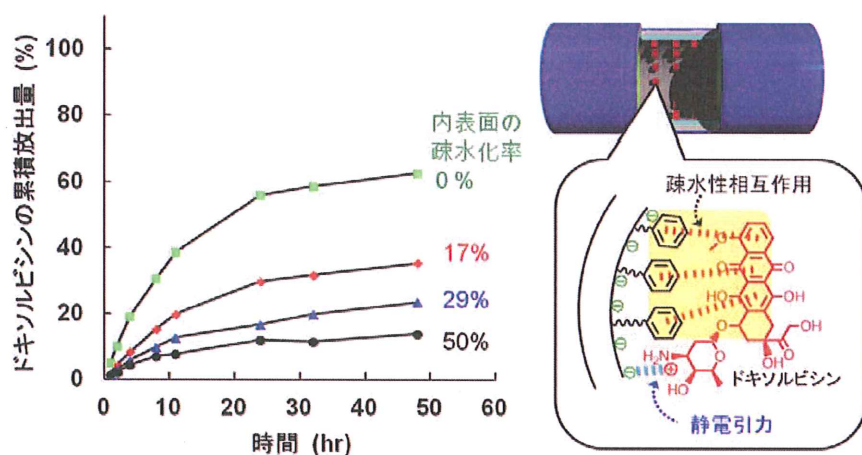
我々は、脂質などの様々な有機分子が自分で集まる現象（「自己集合」と呼ぶ）によって形成されるチューブ状ナノ構造材料（「有機ナノチューブ」と呼ぶ）の研究開発を行っている。これまでに大量製造可能な有機ナノチューブ（2006年）やチューブの内外表面が異なる官能基で被覆された有機ナノチューブ（非対称有機ナノチューブ）による刺激応答性の薬物放出に成功し（2008年）、その用途開発を進めてき

ている。

今回、有機ナノチューブの構成分子を最適化した結果、生理的条件下（例えば pH7.4、NaCl 濃度:0.88%、36°C）でその構造を保持し、内表面と外表面がそれぞれカルボキシル基や糖残基で被覆された非対称有機ナノチューブを開発した。このチューブは口径約 8nm（1 nm は 10^{-9} m）、長さ 100nm ~ 数ミクロンの微細な中空シリンダー状カプセルである。内表面と逆のプラス電荷をもつドキソルビシンの場合、両者の水分散液を「混ぜる」だけで静電引力によってほぼ定量的にチューブ内への封入が進行する。このためカプセル化出来なかったドキソルビシンを除去する必要もなく、最終的にチューブに対する薬物封入率も約 20%（重量比）と非常に効率的であった。また封入化後の水分散性も良好であった。

この非対称有機ナノチューブは薬物徐放性にも優れ、その放出速度も連続的に制御可能であるという従来にない特徴をもつ。すなわち同チューブの内表面に部分的に疎水基を導入することで、生理的条件下においてドキソルビシンの放出量（48 時間後）を約 12%~62%の範囲で自在に変化させることができた。この優れた徐放性はチューブ内表面の疎水基と薬物との疎水性相互作用によるものと推定している。チューブ内表面への疎水基の導入は、自己集合の際に有機ナノチューブを形成する脂質と疎水基を結合させた類似の脂質を任意の比率で混合するという簡便な手法である。このため様々な非対称有機ナノチューブと薬物の組み合わせについて適応可能である。現在、細胞実験（in vitro）において細胞内への薬剤の取り込みの緩行化、毒性軽減効果を確認している。

今後は薬剤ナノカプセルへの実用化を目指し、生体内での振る舞い（体内動態）や抗がん効果の評価、また標的組織へのターゲティング技術の開発を外部研究機関等との共同研究で行う予定である。また様々な分野での実用化を加速するため、試薬会社を通じた数種類の非対称有機ナノチューブの提供も開始している（純正化学（株）の受注生産による製造販売）。



(右) バッファー中でのドキソルビシンの放出速度 (pH 7.4, HBS)

(左) 有機ナノチューブの電子顕微鏡像とそのドキソルビシンとの相互作用

適応分野：薬物ナノカプセル、徐放性ナノマトリクス、分散材、医療用徐放性基材、細胞培養基材、酵素固定化担体、化粧品用ナノカプセル