

研究課題 (テーマ)	マイクロ流路チップによる薬物封入機能性リポソームの連続調製法開発		
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	富山県立大学工学部生物工 学科	講師	牧野 祥嗣
	富山県立大学工学部機械シ ステム工学科	講師	畠山 友行
	(株)リッチェル新事業開発室	室長	堀田 裕二
研究結果の概要			
<p>リポソームは、薬物を患部のみに送達させるドラッグデリバリーシステム (DDS) キャリアーとして優れている。特に抗がん剤のデリバリーに利用すれば、がん組織特異的な薬物の送達と、副作用の抑制が期待できる。しかし、2009年時点での主なリポソーム製剤は11品目とまだ少ない。リポソームの実用化を阻む主な要因は、薬剤の封入が難しいこと、投与後に生体内で分解されること、大量調製が難しいことである。これらの問題を解決するため、本研究では薬物封入リポソームの新しい調製法の確立を目的とした。具体的には、薬物が直接封入され、分解されにくい修飾が施されたリポソームを、マイクロ流路を利用して連続的に大量に調製する技術の確立を目標とした。</p> <p>リポソームの構築は次のように試みた。まず、リン脂質が溶解した油相 (オレイン酸等) の連続流に、薬物またはモデル化合物が溶解した水相を合流させる。すると、直径数マイクロメートルから数十マイクロメートルの水滴が油相で囲まれ、またその界面にリン脂質の一重膜が形成されているような、water in oil (w/o) マイクロエマルジョンが生成する。次に、水相にマイクロエマルジョンを瞬間的に脱出させるか、マイクロエマルジョンに薄い脂質溶解油相膜をコーティングしたような、w/o/w ダブルエマルジョンを形成させたのちに油相を取り除く。こうすることで、リポソームを生成することが可能だと考えられる。これらの原理に基づいたマイクロ流路を設計し試作した。まず、w/o エマルジョンの生成を検討したところ、高速かつ連続的な生成のための条件を見出すことができた。次にリポソームの構築条件を検討した。水相への脱出によるリポソーム生成は、エマルジョンの破裂により困難であった。しかし、w/o/w ダブルエマルジョンについてはその生成を確認することができた。そこで、モデル化合物 (蛍光分子) を内包させた w/o/w ダブルエマルジョンを作成し、これをエタノール水溶液中に添加するという、リポソーム化処理を施したところ、モデル化合物を内包した小胞と考えられる蛍光性の構造物を顕微鏡下で確認することができた。また、別の方法でマイクロ流路を利用することでも、より小さな (直径 100~200nm) のリポソームの連続生成が可能であることを確認した。</p>			
今後の展開			
<p>長時間の連続的なリポソーム調製や、リポソーム表面の流路内での機能性分子の修飾が、次の課題である。前者を解決するために、マイクロ流路チップを含めたシステム全体について、具体的には流路系の安定化や温度制御手段の導入等を行う。また後者については、我々が確立済みの 100~200nm リポソームの修飾技術を、マイクロ流路上での修飾に応用する。また、実用化すべき機能を、抗がん剤の DDS とがん組織ターゲティングと想定しているので、機能性リポソーム生産が可能となれば、培養細胞を用いた抗がん活性の評価も進めていく。</p>			