

マイクロデバイスを用いた脂質ナノ粒子の時間分解 SAXS 測定

真栄城 正寿

北海道大学大学院工学研究院

薬物送達システム (Drug Delivery System: DDS) は、標的とする疾病部位特異的に薬剤を届けることができる薬物治療法である。そのため、内部に抗がん剤や siRNA などの核酸を封入した DDS ナノ粒子は、副作用の低減や薬効の向上、遺伝子治療への応用が期待されている [1]。細胞と同じ脂質分子で構成されている脂質ナノ粒子は、薬物の送達効率が高く、毒性が低いことから、最も実用化が進んでいる。一方で近年、DDS キャリア粒子の粒径の重要性が認識され始めた。膵臓がんのような間質が密ながん種では、粒径 30nm の粒子はがん細胞に到達できる一方で、一般的に臨床利用されている粒径 100 nm の粒子は、がん細胞に到達できないことが報告された [2]。そのため、粒径 100 nm 以下で DDS キャリア粒子を精密に制御する技術開発が切望されている。

脂質ナノ粒子は、脂質/アルコール溶液を緩衝液で希釈することで自己組織的に形成する。そのため、小さく、サイズ均一性が高い脂質ナノ粒子を調製するためには、溶媒であるアルコールを迅速に希釈する必要がある [3]。そこで、従来のバッチ法と比較して高速に溶媒希釈を実現できるミキサー構造を有するマイクロデバイスの開発に取り組んできた [4,5]。また、マイクロ流路内での流体挙動に着目してミキサー構造を最適化し、10 nm 間隔での粒径制御が可能なマイクロデバイスの開発と、siRNA 搭載ナノ粒子作製・遺伝子治療への応用を報告した [6]。一方で、脂質ナノ粒子の形成メカニズムは、脂質分子の凝集過程や核酸の取り込み過程など未解明なことが多い。一般的に粒子の物性評価は、動的光散乱法による粒径測定やクライオ TEM による粒径・粒子形態の評価である。粒子形成過程に関する実験的な知見、および動的構造変化が解明できれば、脂質ナノ粒子の形成メカニズムを基にした、より精密な粒径制御が可能なマイクロデバイスを設計できると期待される。マイクロ流路は、溶液の流れ方向に反応時間が展開されるため、測定位置を変えるだけで時間分解測定が可能となる。そこで本研究では、脂質ナノ粒子の動的構造変化を測定するために、マイクロデバイスを用いた時間分解 SAXS 測定系を構築した。その結果、中空リポソーム、および脂質コアを中心に有する脂質ナノ粒子の測定に成功した。今後、siRNA を封入した脂質ナノ粒子の測定に取り組むことによって、従来の測定法では困難な脂質ナノ粒子形成時の核酸の封入過程、あるいは粒子からの核酸の放出過程を解明し、高性能な DDS ナノ粒子の開発に展開できると考えられる。

参考文献

- [1] H. Yin, K.J. Kauffman, D.G. Anderson, *Nature Reviews*, **16**, 387, 2017.
- [2] H. Cabral, Y. Matsumoto, K. Mizuno, Q. Chen, M. Murakami, M. Kimura, Y. Terada, M.R. Kano, K. Miyazono, M. Uesaka, N. Nishiyama, K. Kataoka, *Nat. Nanotechnol.*, **6**, 815, 2011.
- [3] M. Maeki, N. Kimura, Y. Sato, H. Harashima, M. Tokeshi, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **128**, 84, 2018.
- [4] M. Maeki, T. Saito, Y. Sato, T. Yasui, N. Kaji, A. Ishida, H. Tani, Y. Baba, H. Harashima, M. Tokeshi, *RSC Adv.*, **5**, 46181, 2015.
- [5] Y. Sato, Y. Note, M. Maeki, N. Kaji, Y. Baba, M. Tokeshi, H. Harashima, *J. Control. Release*, **229**, 48, 2016.
- [6] N. Kimura, M. Maeki, Y. Sato, Y. Note, A. Ishida, H. Tani, M. Tokeshi, *ACS Omega*, **3**, 5044, 2018.