

肺胞標的型吸入用薬物ナノ粒子の創製と肺線維症治療への応用

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	オオタケ ヒロコ 大竹 裕子
所属等	近畿大学 薬学部 助教
プロフィール	2017年4月- 現在: 近畿大学 薬学部 医療薬学科 助教 2016年4月 - 2017年3月: 名城大学 薬学部 研究員 2012年4月- 2016年3月: 名城大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 2006年4月- 2012年3月: 名城大学 薬学部 薬学科 吸入剤の製剤設計および適正使用に関する研究を中心に行っています。革新的な肺疾患治療の実現に向けた吸入用ナノ粒子製剤の開発を目指しています。

1. 研究の概要

本研究では、肺線維症治療薬としての開発が望まれるトラニラスト (Tranilast: TL)と数十 nm のナノサイズまでの破碎が可能な湿式ビーズミル法を基盤とし、肺線維症の病変部位である肺胞を標的とした吸入用薬物ナノ粒子の調製条件の確立を試みた。また、ビーズミルの調製条件および処方条件を適宜変化させることで、100 nm 以下の吸入用 TL ナノ粒子を調製し、マウスへの肺内投与による体内動態について評価するとともに、肺線維症モデルマウスを用いた治療効果について検討を行った。本研究を通じて、肺深部への効率的な薬物送達を目的とした吸入用 TL ナノ粒子の有用性ならびに 100 nm 以下の吸入用薬物ナノ粒子に関する体内動態について明らかにする。

2. 研究の動機、目的

近年、ナノ粒子の医療応用を指向した研究が進められているものの、薬物ナノ粒子による検討例が少なく、検討しているナノ粒子の粒子径も数百 nm のナノ粒子であることがほとんどである。この理由として、100 nm 以下のナノ粒子の調製が困難であることが挙げられる。また、ナノ粒子の医療応用に関する研究の主流は溶媒中にナノ粒子を分散した『液剤』を血管内投与した検討に限局しており、肺などの血管以外の投与経路で検討した内容は少ない。また、工業分野でのナノ粒子の応用・製品化の拡大に伴って、人体への影響、特に吸入時の肺障害性及び肺からの全身移行性が懸念されている。本研究で得られる成果は、肺線維症治療薬としての吸入用 TL ナノ粒子の有用性および 100 nm 以下の薬物ナノ粒子に関する体内挙動および安全性についての新情報を提供するものである。これらの研究成果は、ナノ粒子の医療応用を大きく展開・推進するとともに、ナノ粒子が関わる工業・環境面での人体への安全性情報としての有効活用についても期待できる。また、肺には、肺線維症以外にも肺がんなど難治性・致死性の疾患が多く、典型的な肺疾患である気管支喘息や結核についても近年では世界的に増加傾向にあり、治療効果ならびに患者の Quality of life を改善する革新的な肺疾患治療の実現に向けて本研究が果たす意義は極めて大きいと考えられる。

3. 研究の結果

本研究は湿式ビーズミル法を基盤とし、粒子径 100 nm 以下を示す吸入用 TL ナノ粒子を開発

し、肺内投与時の体内動態およびその治療効果について検討したものである。

主に、【1】吸入用 TL ナノ粒子の調製条件の確立および物性評価、【2】吸入用 TL ナノ粒子肺内投与時の *in vivo* 体内動態評価および肺線維化モデルマウスを用いた治療効果、【3】吸入用 TL ナノ粒子の吸入特性評価を行った。

【1】吸入用 TL ナノ粒子の調製条件の確立および物性評価

湿式ビーズミル法によりナノ粒子を調製する上で、微粒子化に寄与するビーズ種類・ミルの処理回数・添加物の有無について検討を行った結果、TL 原末 (TL-MPs、平均粒子径: 約 12 μm) に 0.1 mm ジルコニアビーズを用いて湿式ミル処理を 30 回行うことで、平均粒子径 約 52 nm および球形を示す吸入用 TL ナノ粒子 (TL-NPs) を調製することに成功した (Fig. 1, 2)。分散安定性について評価した結果、TL-NPs は調製 1 ヶ月後も調製直後と同様の平均粒子径および粒度分布を示したことから、良好な分散性を有することが明らかとなった。

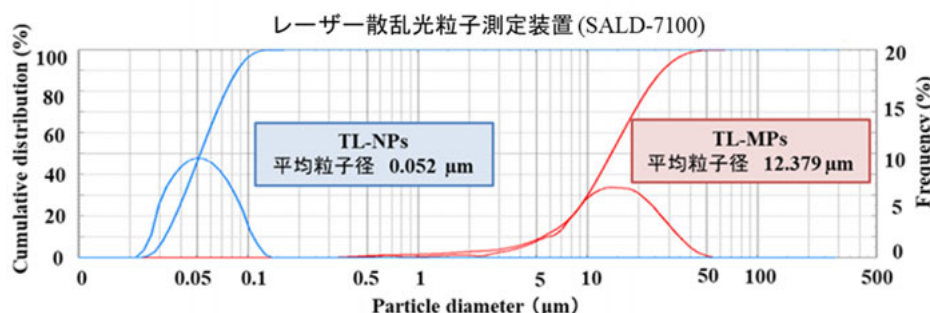


Fig.1 TL-NPsおよびTL-MPsの粒度分布

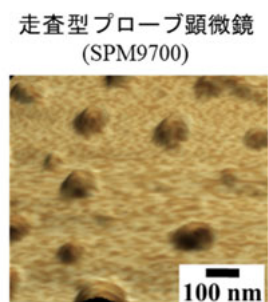


Fig.2 TL-NPsの粒子形状

【2】吸入用 TL ナノ粒子肺内投与時の *in vivo* 体内動態評価および肺線維化モデルマウスを用いた治療効果

【1】で調製した TL-NPs を投与デバイスを用いてマウスに肺内投与することで、体内動態評価を行った。比較対象として、TL-MPs を用い、同様に評価を行った。肺内投与後、経時的に血液および各臓器 (肺・腎臓・肝臓・腸) を採取し、HPLC にて TL 量を検出することで、TL の時間推移および TL 量-時間曲線下面積 (AUC)、平均滞留時間 (MRT) を算出した。投与後 24 時間までサンプリングを行ったところ、血液および各臓器日おける TL は投与後 1 時間以内において著しく検出され、肺において最も多く検出された。肺における TL-NPs および TL-MPs の TL の時間推移、AUC および MRT を比較したところ、TL-NPs において速やかな吸収が認められ、AUC および MRT も高値を示した。以上の結果から、ナノ粒子とすることで TL の吸収性および滞留性が向上することが示された (Fig. 3)。肺線維化モデルマウスを用いた際の治療効果については、検討途中であるが、TL-NPs 投与群において生存率が高い傾向が示されている (N.D.)。

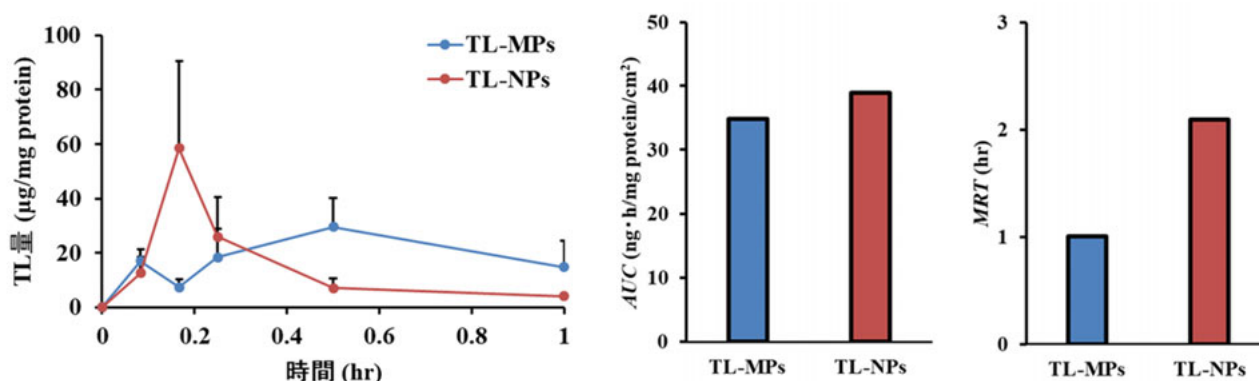


Fig.3 肺内投与後の肺における体内挙動 (n=3-6, mean \pm S.E.)

【3】吸入用 TL ナノ粒子の吸入特性評価

TL-NPs および TL-MPs を凍結乾燥処理することで、粉末化した各製剤を吸入特性評価装置であるアンダーセンカスケードインパクト (ACI) を用いて評価を行った (Fig. 4)。その結果 (Fig. 5)、TL-NPs、TL-MPs とともに Capsule および Device 部分への沈着は少なく、良好な薬物放出性を示した。TL-MPs は Throat および Stage0 部分における沈着が多く、肺深部到達を示す

Stage3 以降の沈着はほとんど認められなかった。一方、TL-NPs は Stage3 以降の沈着が認められ、TL-NPs 凍結乾燥製剤は良好な肺深部送達性を示すことが示された。

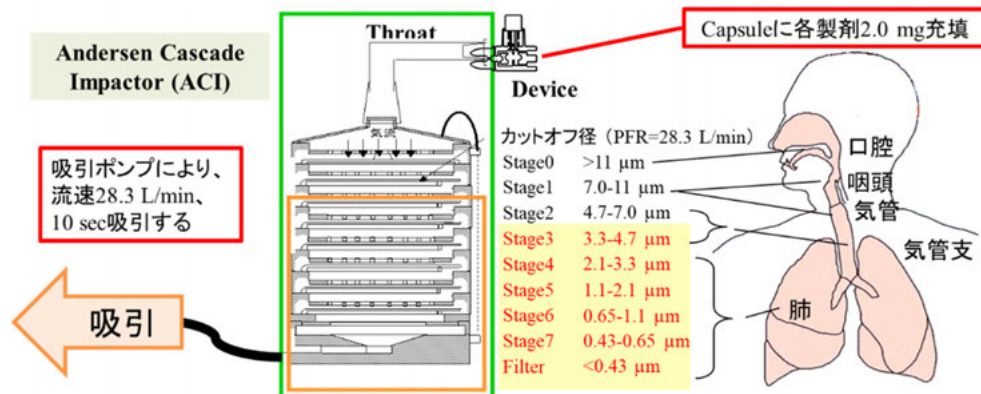


Fig.4 吸入特性評価装置および評価条件

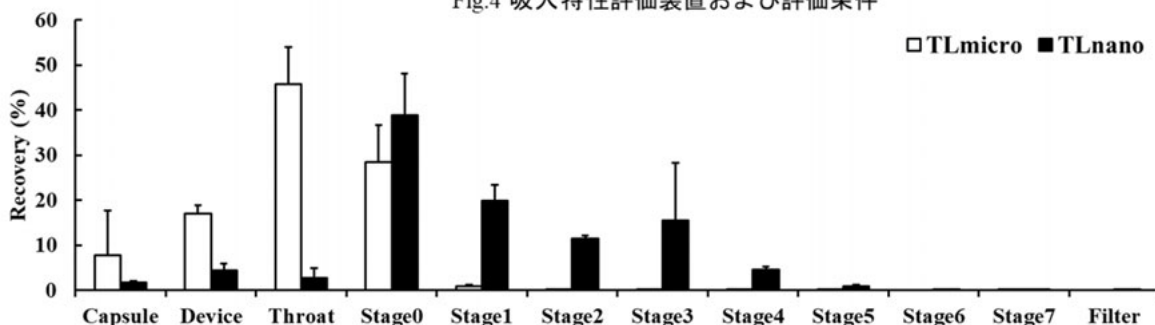


Fig.5 TL-NPsおよびTL-MPsの吸入沈着挙動 (n=3, mean \pm S.E.)

4. これからの展望

当該研究のである『ナノ粒子の吸入剤化』という新たなアプローチから得られる成果は、『ナノ粒子を応用した革新的な肺疾患治療の実現』において極めて重要な情報を提供するものである。本成果の臨床応用に向けた将来展望として、『吸入用薬物ナノ粒子の実用化に適した剤形の模索』が必要であると考えている。本研究におけるナノ粒子化技術として湿式ビーズミル法を採用しているが、現在、小スケールのみを検討であり、実用化のためには『ナノ粒子調製法のスケールアップ』が必要である。実用化に向けて遊星ボールミル法での調製を試みることで、効率的かつ安定的に供給可能なナノ粒子調製が可能ではないかと考えている。また、本研究では、ナノ粒子の有有用性評価を中心としたため、吸入剤のなかでも吸入液剤に限局した研究を行っている。吸入液剤は吸入時に特殊な手技が必要なく、高齢者から幼児にかけて幅広い世代で適用可能な点で優れているものの、吸入時にネブライザーを使用するため携帯性が悪く、薬物が液体である必要があり、適用できる薬物に制限があるという問題点を有している。このような点から、携帯性・薬物安定性に優れた『吸入粉末剤』化が望まれており、今後は、『100 nm 以下の吸入用薬物ナノ粒子の粉末化を試み、粉末化により、ナノ粒子の体内動態・安全性に変化が認められるのか検討』を行う予定である。

5. 社会に対するメッセージ

本奨励金による支援により、ナノ粒子の吸入剤応用において極めて重要な情報を得ることができました。得られた検討結果をもとに、今後も『ナノ粒子を応用した革新的な肺疾患治療の実現』に向けて全力で研究を推進する覚悟です。ご支援賜り誠にありがとうございました。

