

A3-06

様々な末端構造をもつ水圏デンドリマーの水和挙動と DDS 機能との相関

児島千恵 (大阪公立大院工)

ドラッグデリバリーシステム (DDS) の薬物キャリアの開発において、血中滞留性は重要な因子である。医用デバイスにおける血液適合性は材料の水和状態が深く関与していることが知られており、中間水 (0°C よりも低い温度で凍結・融解する水) の量と血液適合性の相関性が議論されてきた [1]。我々は、これまでポリエチレングリコール (PEG) 修飾デンドリマーが高い血中滞留性を示し、Enhanced permeability and retention (EPR) 効果によって腫瘍に集積する DDS ナノキャリアとして利用できることを示してきた [2]。本研究では、第 4 世代のポリアミドアミンデンドリマーに分子量 2000 の PEG を様々な結合比で修飾することで、示差走査熱量解析 (DSC) によって、PEG 修飾数の異なる PEG 修飾デンドリマーの水和状態を解析し、PEG およびデンドリマーの水和状態と腫瘍への集積性との関連性について調べた。まず、PEG 修飾数が 5,64 の PEG 修飾デンドリマー (PEG5den、PEG64den) を合成し、DSC 解析によってこれらの水和状態を調べた (Fig. 1)。PEG64den では高分子由来の融解ピークと 0°C 未満に複数の融解ピークが観察された。一方で、PEG5den では 0°C 以上の高分子由来の融解ピークが観察されず、0°C 未満における融解ピークも 1 種類のみで -20°C の融解ピークが観察されなかった。これは、PEG5den と PEG64den では水和状態が異なることを示している。次に、蛍光標識した PEG64den および PEG5den を担癌マウスに投与して、腫瘍への集積性について調べた (Fig. 2)。PEG64den では腫瘍に集積したことから、PEG64den では高い血中滞留性を示し EPR 効果が発現したと考えられる。一方、PEG5den では腫瘍への集積性は見られなかったため、血中滞留性が低く EPR 効果が作用しなかったと考えられる。

以上より、PEG デンドリマーにおいて PEG 結合数 (PEG 密度) は、水和状態および体内動態に影響を及ぼすことがわかった。これは、ナノ粒子表面の水和状態が体内動態に影響を及ぼす可能性、すなわち、DDS 材料の血中滞留性にも中間水コンセプトを適用できる可能性を示唆するものであると考えられる [3]。

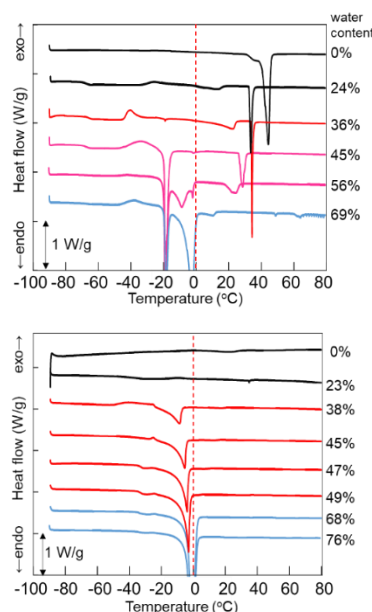


Fig. 1. Hydration analysis of PEG64den (top) and PEG5den (bottom).

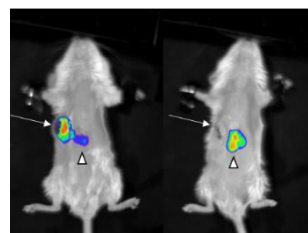


Fig. 2 in vivo imaging of PEG64den (left) and PEG5den (right). Arrows and arrowheads are tumor and liver, respectively.

- 1) M. Tanaka, T. Hayashi, S. Morita, *Polymer J.* **2013**, 45, 701.
- 2) C. Kojima, C. Regino, Y. Umeda, H. Kobayashi, K. Kono, *Int. J. Pharm.* **2010**, 383, 293.
- 3) A. Tsujimoto, H. Uehara, H. Yoshida, M. Nishio, K. Furuta, T. Inui, A. Matsumoto, S. Morita, M. Tanaka, C. Kojima, *Mater. Sci. Eng. C* **2021**, 126, 112159.

PROFILE

児島千恵 (大阪公立大学大学院工学研究科 准教授)

大阪府立大学大学院工学研究科博士前期課程修了後、京都大学大学院生命科学研究科博士後期課程修了 (2005 年、博士 (生命科学))。その後、大阪府立大学の出身研究室にて助教に就任。2009 年にテニユア・トラック講師として個人研究室を立ち上げ、2014 年より現職 (2022 年より新大学発足により大学名が変更)。高分子化学をベースとしたナノメディシン研究に従事。女性化学者奨励賞 (2015 年、日本化学会) などを受賞。1 児 (小学生) の母。