

氏名（本籍）	英 林 （中国）
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第4号
学位授与年月日	平成27年3月18日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	Studies on colloidal carriers for drug delivering to the ocular posterior segment in topical administration (薬物後眼部送達を目的としたコロイド粒子点眼製剤の設計と評価に関する研究)
論文審査委員	主査 原 英彰 副査 稲垣 直樹 副査 笹井 泰志

## 論文内容の要旨

高齢化社会が進む近年、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性など後眼部の疾患の患者数は増えている。これらの疾患の治療には、後眼部に薬物を送達する必要があるが、医療現場では、主として硝子体への注射が行われている。眼に注射することは患者さんにとっては恐怖感があるばかりか、繰り返しの注射は炎症などの副作用も心配される。眼科領域の最も一般的な製剤である点眼剤では、薬物は後眼部まで送達できないと考えられてきたが、最近、リポソームを用いて点眼によって後眼部に送達ができることが報告された。本研究では、リポソームとは異なる微粒子薬物キャリアであるリピッドエマルジョン、高分子ミセルがリポソーム同様な後眼部送達機能を有するか評価した。これらの粒子の特性を検討して、点眼後の後眼部送達効率を向上させる物理化学性質などの影響について研究を行った。

### 1. リピッドエマルジョンの粒子設計と後眼部送達機能の評価

後眼部送達機能を視覚的に評価することを目的として、蛍光物質で標識したリピッドエマルジョンを調製した。その際、100nm程度の分散滴の粒子径となるように、処方、調製方法に関して最適化をした。得られた粒子を用いて、マウスに点眼して後眼部送達機能の評価したところ、リポソーム同様な効果が確認された。また、後眼部送達機能の観点では、処方よりも粒子の表面特性の制御が重要であることが判った。さらに、後眼部送達は内封された物質がリリースされて送達されるのではなく、封入されたまま、粒子の眼組織との親和性により達成されると推定された。

### 2. 高分子ミセルによる後眼部送達

高分子ミセルによる後眼部送達の可能性を検討するため、TPGS (Vitamin E TPGS) お

よび DSPE-PEG (DSPE-PEG2000) の構成成分からなるミセル粒子の調製を試みた。DSPE-PEG だけでも、微小なミセル粒子が形成されることが明らかになったが、TPGS を適度な割合まではこのミセル粒子に内封できることが判った。DSPE-PEG のみの処方および TPGS が細胞毒性を示さない 3:6 ( TPGS:DSPE-PEG ) の処方比においては、目的とする微小な粒子径を有す球形度の高い粒子が得られることが明らかとなった。また、TPGS の処方によって細胞親和性は高くなることが示されたが、実際の後眼部送達機能には大きな影響を及ぼさなかった。細胞取り込みの阻害物質を用いた実験結果も考慮すると、後眼部送達機能には、組織内の移行性も関与し、細胞取り込み実験の結果だけでは判断できないと結論された。

以上の結果から、リピッドエマルション、高分子ミセルは、リポソームと同様に、薬物を後眼部に送達するキャリアであることが明らかとなった。また、後眼部への送達機能は、単に粒子のサイズだけではなく、粒子の表面特性、あるいは、生体内での安定性などの要因があることが示された。本研究の結果は、後眼部送達用点眼剤の開発に新たな知見を提供するものとする。

#### 略語

EPC	卵黄ホスファチジルコリン(egg phosphatidylcholine)
HSPC	水添大豆リン脂質(hydrogenated soy L- $\alpha$ -phosphatidylcholine)
DCP	ジセチルホスフェート(dicetyl phosphate)
SA	ステアリルアミン(stearylamine)
MCT	中鎖脂肪酸油(medium chain triglyceride)
C-6	クマリン-6(coumarin-6)
GCL	神経節細胞層(ganglion cell layer)
IPL	内網状層(inner plexiform layer)
LEs	リピッドエマルション(lipid emulsions)
TPGS	D- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol succinate, Vitamin E TPGS
DSPE-PEG	N-(Carbonyl-methoxypolyethyleneglycol2000)-1, 2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphorethanolamine, sodium salt
CLSM	共焦点レーザー走査型顕微鏡(confocal laser scanning microscopy)
TEM	透過型電子顕微鏡(transmission electron microscope)

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、後眼部疾患治療のために点眼投与によって薬物を後眼部に到達させることを目的として行われた。微粒子薬物キャリアとしてリピッドエマルションおよび高分子ミセルを用いて、後眼部送達効率を向上させる物理化学的性質などの影響について研究

を行った。リピッドエマルションの後眼部送達機能の点では、処方よりも粒子の表面特性の制御が重要であること、さらに後眼部送達は内封された物質がリリースされて送達されるのではなく、封入されたまま、粒子の眼組織との親和性により達成されることが推察された。高分子ミセルにおいては、DSPE-PEG(DSPE-PEG2000)は、微小なミセル粒子を形成し得ること並びにTPGS(Vitamin E TPGS)はそのミセル粒子に内封できる事も明らかにした。また、TPGSの処方によって細胞親和性は高くなることが示されたが、後眼部送達機能には大きな影響を及ぼさなかった。

以上、リピッドエマルションおよび高分子ミセルは、薬物を後眼部に送達できる薬物キャリアであることを明らかにした。本研究の結果は、後眼部送達用点眼剤の開発に新たな知見を提供するものであることから、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。