

27V-am01

温度・pH 応答性ポリマーミセルによる選択的かつ効率的な抗がん剤デリバリー
○蛭田 勇樹¹, 神田 侑季², 勝山 直哉², 金澤 秀子² (¹慶應大理工, ²慶應大薬)

【目的】高分子ミセルやリポソームはドラッグキャリアとして開発されており、長時間の血中安定性を達成してきたが、その反面、病態細胞内への取り込み効率が低くなるという問題が生じた。そこで本研究では、温度および pH に対して、迅速かつ可逆的に相転移挙動を示す両親媒性ブロックコポリマーからなるポリマーミセルを創製し、温度上昇 (42 °C) による細胞への取り込みの促進、細胞内酸性小胞の pH に応答して内包薬物を放出するというように二段階で、薬物のデリバリーをコントロールすることを目的とした。

【方法】温度応答性の親水性セグメントに Poly(*N*-isopropylacrylamide-co-*N,N*-dimethylacrylamide)、pH 応答性の疎水性セグメントに poly[2-(diisopropyl-amino)ethyl methacrylate] からなる両親媒性ブロックコポリマー (PDP-*b*-ND) を合成し、抗がん剤のドキソルピシンを内包したミセルを形成させ、相転移温度、粒径を評価した。蛍光顕微鏡により細胞への取り込み、MTT アッセイにより細胞毒性を評価した。

【結果と考察】PDP-*b*-ND は、pH 7.4, 6.4 では、38~39°C で相転移を示した。ミセル表面の温度応答性ポリマーが温度上昇により親水性から疎水性に相転移したためである。また、pH 7.4, 6.4 の時に、50 nm 程度の単分散であるのに対し、pH 5.4 では 9 nm 程度であり、ミセルが崩壊し、ポリマー単体としての大きさが観察されたと考えられる。相転移温度以下の 37 °C では細胞内への内包ドキソルピシンの取り込みは弱く、相転移温度以上の 42 °C では細胞取り込みの増大が見られた。MTT アッセイより、42°C では 37°C に比べて有意な細胞毒性を示した。これらの結果より、加温による細胞取り込みコントロールと細胞内小胞の酸性環境を認識しドキソルピシンを効率良く放出する二段階のデリバリー機能が示された。