



Title	Development of Hollow Capsules Constructed of Biodegradable Multilayer Films and their Applications
Author(s)	伊藤, 祐貴
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48694">https://hdl.handle.net/11094/48694</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	伊藤 祐貴
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 21990 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科応用化学専攻
学位論文名	Development of Hollow Capsules Constructed of Biodegradable Multilayer Films and their Applications (生分解性多層薄膜により構築される中空カプセルの開発と応用)
論文審査委員	(主査) 教授 明石 満  (副査) 教授 三浦 雅博    教授 茶谷 直人    教授 井上 佳久 教授 馬場 章夫    教授 神戸 宣明    教授 生越 専介 教授 真嶋 哲朗    教授 安蘇 芳雄    教授 芝田 育也 教授 仲野 徹

### 論文内容の要旨

本学位論文は、交互積層法により調製される生分解性中空カプセルによる新規ドラッグデリバリーシステムの構築に関する研究をまとめたものである。その構成は、緒言、本論四章、総括からなる。

緒言では、本研究の背景、目的、そして研究内容の概要について述べた。

第一章では、フッ化水素酸に容易に溶解するナノサイズのシリカ微粒子をテンプレートに選択し、キトサン、デキストラン硫酸を用いた交互積層法により生分解性中空ナノカプセルの調製を行った。テンプレートの粒径により様々な粒径の中空カプセルが調製可能であり、交互積層のステップ数により中空カプセルの表面電荷やカプセルの膜厚の制御が可能であった。また、交互積層法により調製される中空カプセルは、最外層の成分に特異的な生理活性を付与可能であることを明らかにした。

第二章では、生分解性中空カプセルの細胞親和性の評価を行うと共に、生理活性物質であるサイトカインを内包したカプセルを調製し、細胞を用いた *in vitro* 評価を行った。調製したカプセルは細胞増殖には影響を与えず、サイトカインを内包したカプセルは長期間安定にサイトカインを徐放可能であることを確認した。

第三章では、新規な経口インスリン担体の開発を目的として、pH に応答した交互積層膜の透過性変化及びはく離挙動に着目し、ラットを用いた *in vivo* 評価を行った。インスリンを交互積層膜で被覆することによりインスリンを安定に担持することが可能であり胃から腸への生体内環境変化に応答したインスリンの放出に成功した。また、交互積層膜で被覆したインスリンは、インスリンのみを投与した場合と比べ、効果的に血中グルコース濃度を抑制し、その効果は投与 8 時間後においても持続していた。その結果、キトサン/デキストラン硫酸からなる製剤は新規な経口薬物担体として有用であることを確認した。

第四章では、内包薬物の長期徐放を目的として、新たな刺激応答型の薬物放出制御の駆動力としてカプセル膜の酵素分解に着目し検討を行った。キトサン/デキストラン硫酸からなる中空カプセルは、キトサン分解酵素であるキトサーナーゼにより分解されることを明らかにした。また、カプセルの酵素分解を駆動力とした内包薬物の放出制御に成功

した。酵素分解を駆動力とする薬物の放出速度は、酵素とカプセル表面の静電相互作用により促進され、静電反発により抑制されることを明らかにした。また、交互積層法により、カプセル内だけでなくカプセルの膜内に薬物を担持することが可能であり、さらに二種類の酵素それぞれに応答した逐次的な複数薬物の放出制御に成功した。

総括では以上の結果をまとめた。本学位論文では、交互積層法により調製される生分解性中空カプセルがその膜厚や粒径、膜の透過性の制御が容易であり、薬物の送達だけでなく、放出制御も可能な担体であることを明らかにした。本研究は、生理活性物質を内包した中空カプセルを用いて *in vitro*、*in vivo* での評価を行った初めての例であり、そこから得られた知見は中空カプセルの実用化へ向けた重要な知見を提供するものである。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、交互積層法により調製される生分解性中空カプセルによる新規ドラッグデリバリーシステムの構築に関する研究をまとめたものである。得られた主な成果を要約すると以下のようになる。

第一章では、交互積層法によりキトサン、デキストラン硫酸からなる生分解性中空ナノカプセルを調製している。交互積層法により調製される中空カプセルはテンプレートの粒径や交互積層のステップ数により、粒径や表面電荷、カプセル膜の膜厚の制御が可能であり、最外層の成分に特異的な生理活性を付与可能であることを明らかにしている。

第二章では、中空カプセルの細胞親和性の評価を行うとともに、生理活性物質であるサイトカインを内包したカプセルを調製し、細胞を用いた *in vitro* 評価を行っている。調製したカプセルは細胞増殖には影響を与えず、長期間安定にサイトカインを徐放可能であることを確認している。

第三章では、新規な経口インスリン担体の開発を目的として、交互積層膜の pH に応答した透過性変化およびはく離挙動に着目して交互積層膜で被覆された粒子を調製し、ラットを用いた *in vivo* 評価を行っている。インスリンを内包した粒子は、インスリンのみを投与した場合と比べ効果的に血中グルコース濃度を抑制し、その効果は投与8時間後においても持続していることから、キトサン/デキストラン硫酸からなる製剤は新規な経口薬物担体として有用であることを明らかにしている。

第四章では、新たな刺激応答型の薬物放出の駆動力としてカプセルの酵素分解に着目し、検討している。キトサン/デキストラン硫酸からなるカプセルは、キトサン分解酵素であるキトサナーゼにより分解されることを明らかにし、カプセルの酵素分解を駆動力とした内包薬物の放出制御にも成功している。また、交互積層法により、カプセル内だけでなくカプセルの膜内に薬物を担持することが可能であり、さらに、二種類の酵素それぞれに応答した逐次的な複数薬物の放出制御に成功している。

本学位論文では、交互積層法により調製される生分解性中空カプセルが、その膜厚や粒径、膜の透過性の制御が容易であり、薬物の送達だけでなく、放出制御も可能な担体であることを明らかにしている。本研究は、生理活性物質を内包した中空カプセルを用いて *in vitro*、*in vivo* での評価を行った初めての例であり、そこから得られた成果は中空カプセルの実用化へ向けた重要な知見を提供するものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。