

脳内送達への挑戦:

経鼻投与用磁性ナノ粒子の設計と評価

清野 智史*



研究ノート

Challenge of Brain Delivery:

Design and Evaluation of Magnetic Nanoparticles for Intranasal Administration

Key Words : Magnetic Nanoparticles, Intranasal Administration, Brain Delivery

1. はじめに

磁性ナノ粒子は、外部からの磁場刺激に対して非侵襲的に応答するという特異な性質を示す。この特徴を利用し、生体内の画像診断技術における磁気造影剤としての応用が注目されている。例えば磁気共鳴画像法 (MRI : Magnetic Resonance Imaging) では、磁性ナノ粒子近傍の水素原子核の緩和時間を短縮させる効果を生み、その部位の信号強度が変化することで、より明確なコントラスト差が得られる⁽¹⁾。また近年、磁気粒子イメージング法 (MPI : Magnetic Particle Imaging) と呼ばれる新たな技術が提案され、注目されている⁽²⁾。詳細な原理説明は本稿では割愛するが、MPI では周囲の生体組織の影響を受けず、また組織の深さに依存しないポジティブコントラスト像が得られることから、将来の実用化に向け、装置と磁気造影剤の両方の研究開発が国内外で活発に行われている。実際に臨床応用するためには、薬剤となる磁性ナノ粒子を生体内に投与し、標的となる部位 (例えばがん腫瘍) まで送達されること、すなわち DDS (Drug Delivery System) の確立が必要となる。本稿では、既往研究では極めて難しいとされていた、脳内標的部位への磁性ナノ粒子の送達を、経鼻投与という手法により挑戦した研究成果について紹介する⁽³⁾。

2. 磁性ナノ粒子の血中投与

ナノ粒子系薬剤の最も一般的な投与形態である、血中投与についてまずは紹介する (図1)。静脈内に投与されたナノ粒子は、血流に乗って生体内を循環する。血液中の磁性ナノ粒子は生体にとっては異物として認識され、その防御機構を担っている肝臓や脾臓にその多くが集積してしまう。肝臓以外の標的部位に磁性ナノ粒子を送達するには、この防御機構を逃れるための粒子デザインが必要となる。より具体的には、溶媒中での液中分散径を 100 nm 以下に制御し、さらに表面をポリエチレングリコール (PEG) で修飾することが有効とされている^(4,5)。このような設計が施された磁性ナノ粒子を血流中に長時間滞留させることができれば、血管の磁気造影剤として利用できる。また既往研究の多くは、悪性腫瘍の早期診断を目的として実施されている。正常血管の内皮細胞間隙 (9-50 nm) と比較して、腫瘍血管ではその細胞間隙が顕著に広がっている (>100 nm) ことが知られている。血液中での液中分散径を低減することで、粒子が腫瘍血管壁のみを透過し、血中から腫瘍組織へと選択的に漏出・蓄積することが期待される (EPR 効果)⁽⁶⁾。

ここで、血中投与による脳内標的部位への薬剤送達の可能性について解説する。脳は極めて重要な臓器であることから、脳内の血管には血液脳関門 (BBB: Blood Brain Barrier) と呼ばれる防御機構が存在する⁽⁷⁾。脳毛細血管の内皮細胞が密着結合 (tight junction) で連結されており、その空隙が極めて狭いことから、薬物や病原体が脳内へ侵入するのを防いでいる。磁性ナノ粒子がこの防御機構を潜り抜けることは極めて難しいことから、血中投与により脳内へと送達することは事実上不可能とされている。



*Satoshi SEINO

1975年6月生まれ
大阪大学大学院 工学研究科
原子力工学専攻博士後期課程 (2003年)
現在、大阪大学大学院 工学研究科
ビジネスエンジニアリング専攻 准教授
博士 (工学)
TEL : 06-6879-7887
FAX : 06-6879-7886

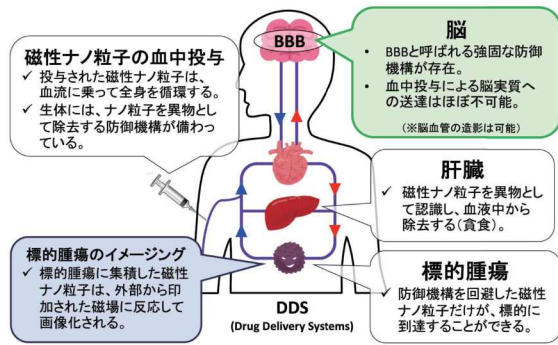


図1 血中投与された磁性ナノ粒子の挙動

3. 経鼻投与による磁性ナノ粒子の脳内送達

この課題を克服する手段として、私たちは経鼻投与 (Intranasal Administration) という手法に着目した。経鼻投与とは、薬剤を鼻腔内に投与することで、鼻粘膜から脳や脳脊髄液に直接移行させる方法であり、BBB を経由せずに脳へ物質を届けるルートとして注目されている^(8,9)。従来から分子系薬剤 (例: インスリン、抗うつ薬など) の中枢神経系への送達法として研究されてきたが、無機ナノ粒子のような固体粒子をこのルートで脳に届ける研究は極めて少ない。我々の取り組みは、磁性ナノ粒子をこの経鼻ルートで脳内へと送達させることを目的とした、極めて挑戦的な試みである。

経鼻投与に適した磁性ナノ粒子の設計には、血中投与用粒子における既往研究で確立した技術と経験を流用した。実際に合成した粒子の模式図および電子顕微鏡写真を図2に示す。原料となる酸化鉄ナノ粒子として、良好な磁気特性と生体適合性を有することが知られており、また肝臓用 MPI 造影剤として臨床応用されている Ferucarbotran を選択した。磁性粒子表面には、筆者の独自技術により金ナノ粒

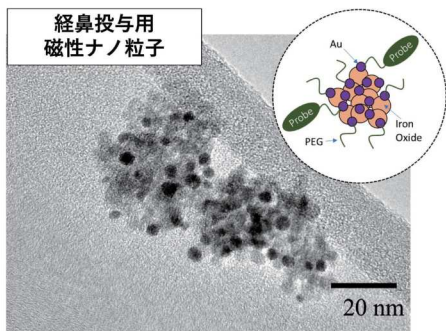


図2 経鼻投与用に設計した磁性ナノ粒子。酸化鉄と金を複合ナノ粒子化した後、Au-S 結合を利用して PEG 化。PEG 末端にはプローブ分子が固定化されている。

子が固定化されており、複合ナノ粒子 (Au/MNP) となっている⁽¹⁰⁾。金表面は、チオール基 (-SH) やジスルフィド結合 (-S-S-) を介して、特定生体分子を選択的に固定化できるという特徴を有する。この特性を利用し、末端に -SH 基を有する PEG (試薬として購入可能) を混合するだけという簡便なプロセスで、複合ナノ粒子の表面は PEG 化されている。最終的に、PEG の末端に脳内の標的分子 (アミロイドβ、アルツハイマー病の原因物質とされている) と結合するプローブ分子が導入されており、粒子が標的部位に選択的に集積し得る設計となっている。これらの表面修飾の前後で、酸化鉄ナノ粒子の磁気特性は変化していないことを確認している。またバッファー液中での液中分散径は約 100 nm 程度の値を示し、生体内でも良好な分散性を維持することが期待される。

上記の粒子を動物実験に供し、経鼻投与による脳内への粒子移行性を評価した。試験用マウス (17 ~ 18 か月齢) に粒子分散液を経鼻投与した (3.46mg-Fe/mL, 80 μL)。投与後に脳を摘出し、脳組織中の酸化鉄ナノ粒子量を SQUID 磁力計を用いて測定し推定したところ、経鼻投与された磁性ナノ粒子の 0.26~0.62% が脳内に送達されたこと、そして送達量は時間の経過とともに増加したことが示された。続いて、脳内標的部位への移行性を評価した結果について紹介する。粒子分散液をアルツハイマー病モデルマウスに経鼻投与し (3.46 mg-Fe/mL, 20 μL)、投与 6 時間後の脳組織を蛍光顕微鏡で観察した結果を図3に示す。標的部位である老人斑 (赤

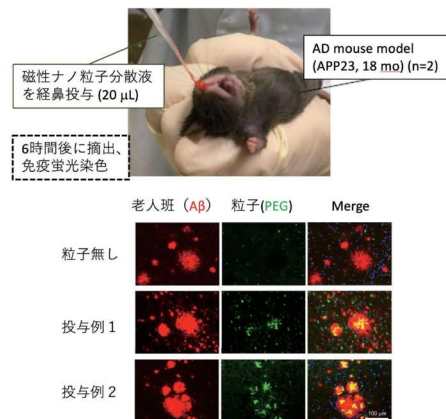


図3 アルツハイマー病モデルマウスへの経鼻投与の様子 (上) および磁性ナノ粒子の脳内標的部位への集積性能 (下)。老人斑の部位に、磁性粒子が選択的に集積している様子が可視化されている。

色蛍光)部分に、粒子表面に固定化されたPEG(緑色蛍光)が選択的に集積している様子が明瞭に確認された。さらに、これらの組織中における鉄ナノ粒子の老人斑内への集積も、ベルリンブルー染色により確認されている。これらの結果は、磁性ナノ粒子が経鼻投与により脳内に移行し、かつ標的部位に集積することが実験的に示された初めての成果である。

4. まとめと展望

本稿では、磁性ナノ粒子を脳内へ送達する新たなアプローチとして、経鼻投与に着目した研究を紹介した。従来の血中投与では克服が困難であったBBBの制約に対し、経鼻ルートという非侵襲的かつ直接的な送達経路を活用することで、脳内DDSの可能性を広げる成果が得られたといえる。

一方で、現時点では脳内に到達する粒子量はごくわずかであり、実用的な画像診断や治療応用にはまだ至っていないのが現状である。今後は、ナノ粒子の設計最適化、投与手法の改良、脳内移行経路の可視化といった課題に取り組む必要がある。これらの課題解決に向けては、筆者の専門とするナノ粒子工学の高度化に加え、医学・薬学領域との密接な連携が不可欠であり、今後も継続的に研究を推進していく所存である。

なお、本稿で紹介した研究は、大阪公立大学大学院医学研究科の富山貴美先生、神戸薬科大学の坂根稔康先生、岡山大学の紀和利彦先生をはじめとする諸先生方との共同研究として実施したものです。また、本研究の遂行にあたっては、研究室所属学生たちの多大な協力もありました。ここに深く感謝の意を表します。

参考文献

1. Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, J. Dobson, "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine", *J. Phys. D : appl. Phys.*, 36, R167-181 (2003).
2. N. Garraud, C. Gros, P. Tartaj, C. Wilhelm, "Magnetic Particle Imaging: A Novel in vivo Imaging Platform for Cancer Detection", *Nano Today* 2020, 33, 100886.
3. S. Seino, H. Ikehata, M. Tanabe, T. Umeda, T. Tomiyama, A. Tanaka, T. Furubayashi, T. Sakane, T. Kiwa, M. Washino, K. Nomura, S. Tonooka, A. Izawa, Y. Okumura, T. Nakagawa, "Investigating the efficacy of nasal administration for delivering magnetic nanoparticles into the brain for magnetic particle imaging", *J. Control. Release*, 362, 882-891 (2024).
4. 油野民雄, 「コロイド肝シンチグラフィ」, 最新臨床核医学, 金原出版 333-356 (1986).
5. Drummond, D. C., Meyer, O., Hong, K., Kirpotin, D. B., Papahadjopoulos, D. "Optimizing liposome for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors.", *Pharmacol. Rev.* 51, 691-743, (1999).
6. Jang, S. H., Wientjes, M. G., Lu, D., Au, J. L. "Drug delivery and transport to solid tumors. *Pharm. Res.*" 20, 1337-1350, (2003).
7. 天野隆弘, 「脳脊髄液系, 血液・脳関門の解剖学」, 日本内科学会雑誌 第85巻, 第5号, 659-662, (1996).
8. 武田真梨子, 「経鼻薬物送達の現状と将来」, 日薬理誌 150, 148 ~ 152, (2017).
9. 坂根稔康, 「血液脳関門を透過するベクター分子の開発」 *ファルマシア*, 193, 29, 1261-1263 (1994).
10. S. Seino, T. Kinoshita, T. Nakagawa, T. Kojima, R. Taniguchi, S. Okuda and T. A. Yamamoto, "Radiation Induced Synthesis of Gold/Iron-oxide Composite Nanoparticles Using High Energy Electron Beam" *Journal of Nanoparticle Research*, 10, 1071-1076, (2008).