

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	微小流路を利用したリポソームの連続形成プロセスに関する研究
Title(English)	
著者(和文)	秋山龍之介
Author(English)	Ryunosuke Akiyama
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第308号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:下山 裕介,松本 秀行,森 伸介,和田 裕之,原田 琢也
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第308号, Conferred date:2025/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： 博士 Academic Degree Requested Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	秋山 龍之介		審査員主査： Chief Examiner	下山 裕介

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

近年、薬物送達機構(Drug Delivery System: DDS)が医薬品・化粧品関係で注目を集めている。DDS とは必要な部位に必要な時間、必要な量届ける技術である。これは有効成分が標的部位への到達前に分解吸収されることによる副作用を防ぐことと、標的部位に到達させるために過剰量必要となっていた有効成分の使用量を削減することが目的である。DDS 技術は広く研究されており多くの薬物キャリアが開発されている。その中でもリポソームと呼ばれるものが注目され多く研究開発されている。リポソームとは、その構造及び特性から薬剤のキャリアとして注目されている。しかしながら、利用されている生成手法においてはサイズ制御や均質形成における課題があり、現在様々なプロセスが開発されている段階である。その中でも微小空間を利用すること連続で生成することが課題の解決に効果的であることがわかってきている。そのため本研究では微小流路を利用することでの連続形成によりこれら問題を解決したプロセスの構築を行うことを目的としている。

まず、リポソームの形成機構とリン脂質の溶解度探索を目的とし、レーザーを利用した解析について研究を行った。まずリポソームの形成機構探索に関してはリン脂質溶液に対して水を滴下していき、その溶液に対して照射したレーザーの減衰挙動を確認した。挙動は二段階の挙動を示し、その二つの挙動の時のサンプルを TEM によって観察することで、エタノール濃度の減少によりリン脂質が膜となりリポソームとなるといった生成機構であることを確認した。次に、リン脂質の溶解度について検討している。第一に、溶解度が既知な Palmitic acid や Myristic acid を利用し本手法による溶解度測定可能であることを示し、DMPC, DPPC, DSPC, POPC, Lecithin といった各リン脂質の溶解度の知見を集めた。リン脂質の各溶媒に対する溶解度は炭化水素鎖が長くなることで減少することを確認した。

続いて、リポソームの形成と操作因子の探索を目的とし、微小流路を利用した一段階リポソームの形成プロセスの構築について研究を行った。既往法との比較により、本手法による均一リポソームの形成が可能であることを示した。また流量比や内径、長さ、リン脂質の種類といった操作因子を変更することでの生成効率や生成完了点の探索を行い生成効率は流量比に対して最大値があること、Re 数の減少により生成完了時間が増加していくこと、生成完了点前後の TEM での状態確認から生成完了点を超えなければ均一な粒子が生成不可能であることを示した。さらには Re の変動により粒子径に対して影響があることを確認した。最後にリン脂質の変更を行いリン脂質固有の相転移温度に依存した粒子径への影響があること、またそもそも相転移温度を超えなければリポソーム生成が難しいことを明らかにした。

さらに、微小流路を利用しながら高効率化と操作性の向上を目指し、微小流路を利用した二段階リポソームの形成プロセスの構築について研究を行った。まず一段階目のエマルションの形成に関し操作因子の影響を探索した。ミキサー変更において T を利用することで粒径の変動が可能であり、cross や swirl といった混合が強くなるミキサーを利用することで一定の Re を超えることで粒径は均一になることを明らかにした。流量や配管長さを変更し、エマルション形成に必要な条件の探索も行った。また、二段階目のリポソームの形成に関し操作因子の影響を探索した。単純な接触ではリポソームの形成は見られなかったが、ポアードスルーを利用することでのリポソームの形成が可能であることを明らかにした。

最後に有機溶媒の削減を目的とし、超臨界と微小流路を利用したリポソームの形成プロセスの構築について述べている。流量の変更を行うことで粒子径を均一なまま 100nm から 2500nm と非常に広いレンジで変更可能であることを確認した。さらに薬物内包率も非常に高効率であることも示された。また PEG 脂質を利用することで、本手法において均一な粒子径かつ高効率なまま PEG 化リポソームの形成が可能であることも確認している。

以上の結果を踏まえ、本研究では既往の生成手法の抱える問題の解決を念頭において微小流路を利用したりポソームの生成プロセスの構築について、3つの手法を構築し、従来法と比較して粒子径の制御性の向上や薬物内包率の向上、さらには表面修飾といった応用の可能であるプロセスを構築することができた。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東京科学大学リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Science Tokyo Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： 応用化学 系
Department of Graduate major in 応用化学 コース
学生氏名： 秋山 龍之介
Student's Name

申請学位(専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
審査員主査： 下山 裕介
Chief Examiner

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Recently, Drug Delivery System (DDS) has attracted much attention in the field of pharmaceuticals and cosmetics. DDS is a technology that delivers the necessary amount to the necessary site for the necessary time. The purpose of DDS is to prevent side effects caused by degradation and absorption of active ingredients before they reach the target site, and to reduce the amount of active ingredients used, which used to be necessary in excessive amounts to reach the target site. DDS technology has been widely studied and many drug carriers have been developed. Among them, liposomes have attracted much attention and are undergoing a lot of research and development. Liposomes have attracted much attention as drug carriers because of their structure and characteristics. However, there are problems in size control and homogeneous formation in the generation methods in use, and various processes are currently under development. It has been found that the use of a micro-space is effective in solving these issues. Therefore, the purpose of this study is to construct a process that solves these problems by using microfluidic channels for continuous formation.

To establish a continuous liposome formation process, we attempted to form liposomes in a one-step process focusing on the flow and mixing conditions in a microfluidic channel and in a two-step process by passing through an emulsion. In addition, with the reduction of solvent consumption and controllability, which are issues in liposome formation methods, we used supercritical carbon dioxide and microfluidic channels to examine the effects of flow rate, concentration, channel length, and particle size on the controllability of liposome formation. In addition, the formation and controllability of PEGylated liposomes were verified as a functionalization study.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東京科学大学リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Science Tokyo Research Repository Website (T2R2).