

# 学位論文要旨

機能性高分子を用いたアムホテリシン B のナノ製剤化に関する研究

福山大学大学院 薬学研究科 医療薬学専攻 薬物動態学研究室  
番匠谷 研吾

真菌症は、表皮や粘膜面に病変が限局する表在性真菌症と、臓器の病変あるいは播種性病変を形成した深在性真菌症に大別される。アムホテリシン B (AmB) は、これらの真菌症の治療に用いられるが、難水溶性であるため製剤化が難しい薬物である。AmB 製剤としては、デオキシコール酸ミセル製剤 (Fungizone®) および脂質製剤が上市されているが、副作用やコストの面でそれぞれ改善が必要とされている。難水溶性薬物可溶化法の一つとして高分子の利用がある。本研究では、真菌症治療に供するべく、機能性高分子であるヒアルロン酸およびスチレン-マレイン酸コポリマーを用いた新規ナノ製剤の調製を試みた。

## 1. ヒアルロン酸を用いたナノ製剤化

表在性真菌症の 1 つである真菌性角膜炎は、低・中所得国において失明の主要な原因である。第 1 節では、粘膜附着性を有する機能性高分子であるヒアルロン酸に着目し、疎水化ヒアルロン酸を用いた AmB 搭載ナノヒドロゲル (AHA/AmB) を調製した<sup>1)</sup>。今回構築した新規のムチン結合性測定法で評価したところ、AHA/AmB はムチンとの結合能を有することが示された。また、AHA/AmB は Fungizone® と比較して *in vitro* において安全域が改善した。以上の検討により、キャリアとして疎水化ヒアルロン酸を用いることにより結膜嚢滞留性向上が期待され、真菌性角膜炎に対する有用な AmB 製剤の開発が可能となった。

## 2. スチレン-マレイン酸コポリマーを用いたナノ製剤化

AmB は、予後不良の疾患である深在性真菌症治療のゴールドスタンダードである。第 2 節および第 3 節では、機能性高分子として、アルブミン結合性を有することから高い血中滞留性が期待できるスチレン-マレイン酸コポリマー (SMA) に着目した。真菌感染をはじめとした炎症は血管透過性の増大を誘発することから、血中滞留性の高い製剤はパッシブターゲティング効果の利用により感染部位周辺に局在することが期待できる。

SMA は、その前駆体であるスチレン-無水マレイン酸コポリマーの高い反応性を利用することにより、様々な化合物の導入が可能である。そこで、SMA と AmB との間において、共有結合および非共有結合性相互作用の二種類の結合様式からなる水溶性製剤をそれぞれ調製した。

まず、SMA と AmB の共有結合体である SMA-AmB を合成した<sup>2)</sup>。次に、AmB との非共有結合性相互作用を有するコレステロールで修飾した SMA (Cho-SMA) を合成し、Cho-SMA と AmB からなる製剤として Cho-SMA/AmB を調製した<sup>3)</sup>。これらの製剤はアルブミン結合性を有するナノ製剤であり、血中滞留性は Fungizone® と比較して有意に高かった。また、*in vitro* および *in vivo* において、Fungizone® と比較して安全域が改善した。Cho-SMA/AmB については、疎水性環境下で自己凝集したアモルファス状態で存在していることが示され、Cho-SMA/AmB から放出時の AmB の水への溶解性の改善が示唆された。

以上の検討により、キャリアとして SMA を用いることで、パッシブターゲティングが期待できる深在性真菌症治療薬として有用な AmB 製剤の開発が可能となった。

本研究より、機能性高分子として疎水化ヒアルロン酸やスチレン-マレイン酸コポリマーを用いナノ製剤とすることで、表在性真菌症である真菌性角膜炎や、深在性真菌症に対して、それぞれ粘膜付着性や血中滞留性といった治療に適した機能を賦与した低コストの AmB 製剤を調製することが可能となった。本研究で得られた知見は、真菌症治療における安全かつ効果的な製剤を開発する上で、有用な基礎資料になるものと考えられる。

#### 【発表論文】

- 1) Banshoya *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 610, 121061 (2021).
- 2) Banshoya *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 572, 118719 (2019).
- 3) Banshoya *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 589, 119813 (2020).