

Title	ポリエチレングリコール含有多糖ヒドロゲルの多相構造とペプチド放出挙動の解析
Author(s)	小里, 達也
Citation	
Issue Date	1997-03
Type	Thesis or Dissertation
Text version	none
URL	http://hdl.handle.net/10119/2317
Rights	
Description	Supervisor: 由井 伸彦, 材料科学研究科, 修士

ポリエチレングリコール含有多糖ヒドロゲルの多相構造とペプチド放出挙動の解析

小里達也 (由井研究室)

1) 緒言 生体適合性、刺激に対する分解応答性、薬物導入の簡便性などの利点から、薬物送達システム (DDS) 担体として、生体内分解性ヒドロゲルが研究されている。しかしながらヒドロゲルは多量の自由水を含有していることから、分解以前に薬物漏出が生起し、ゲル分解に応じた薬物放出性を規定することが困難である。これまでに、生体内分解に応答した薬物放出の実現を目的として、不均質構造を有するポリエチレングリコール (PEG) 含有デキストラン (Dex) 架橋ヒドロゲルの設計を行なってきた。このヒドロゲルは、水性二相分配を示す PEG と Dex の組合せにより薬物保持相である PEG に薬物を優先的に導入したものであり、材料自身の分解に規定された放出制御が可能であると期待される。特に薬物の放出性は、ヒドロゲルの架橋密度や PEG と Dex との相分離状態などによって異なると考えられる。そこで本研究では、架橋密度、相分離性の異なる PEG 含有 Dex 架橋ヒドロゲルを種々調製し、ゲルの酵素分解性と薬物放出挙動に与える影響について検討を行なった。2) 実験 PEG 含有 Dex 架橋ヒドロゲル (PEG-Dex ゲル) の調製：既報に従い調製したメタクリル化 Dex 溶液, 40wt.%PEG 溶液, 1mg/ml FITC 標識インスリン溶液を 90:5:5 (重量比) で混合し、レドックス反応 (APS+光照射) により PEG-Dex ゲルを得た。PEG は分子量 1000, 6000, 50000 を用いた (以下 E1, E6, E50)。PEG-Dex ゲルの酵素分解性と架橋密度の解析：ゲルの酵素分解は、37 度のデキストラナーゼ溶液浸漬時のゲル重量変化から求めた。架橋密度 (mol/cm^3) は、25 度におけるゲルの圧縮弾性率測定から算出した。PEG-Dex ゲルの相分離性の解析：熱分析によりゲル中の PEG の融解熱測定を行い評価した。PEG-Dex ゲル非分解時及び分解時のインスリン放出挙動の解析：ゲル非分解時及び分解時のインスリンの放出は、フローセルを用いた FITC 蛍光の連続測定により定量した。3) 結果及び考察 デキストラナーゼによる Dex ゲルの分解は表面から進行し、その速度は架橋密度によって制御されていた。熱分析から、架橋密度の上昇に伴い PEG の融解熱が減少する結果となった。これは、Dex 網目との相混合により PEG の結晶化が阻害されたためと推察される。ヒドロゲル非分解時のインスリン漏出性において、これらのヒドロゲルは同程度の架橋密度を有しており、Dex 網目中のインスリンの拡散係数もほぼ等しいと考えられる。しかしながら、Dex 単独架橋ゲルと PEG-Dex ゲルは異なるインスリン漏出挙動を示した。すなわち、Dex ゲル (D-1.2) からはインスリンが全て漏出したが、PEG-Dex ゲル (E1/D-0.8, E6/D-1.6, E50/D-1.0) からのインスリン漏出は 20%程度であった。このことは、ゲル中に存在する PEG ドメインによってインスリン漏出が抑制されたものと考えられる。また、PEG-Dex ゲルからのインスリン漏出抑制は融解熱によって異なっており、PEG ドメインと Dex 網目との相分離性やドメイン形態によっても影響されることが示された。以上より、架橋密度によって PEG-Dex ゲルの分解性だけでなく、PEG の薬物保持機能を制御することができ、優れた体内埋植型ペプチド製剤の設計として有用であると期待される。

図は 平成 8 年度修士論文研究発表要旨集参照

keywords

生体内分解性ゲル, デキストラン, ポリエチレングリコール, 架橋密度, ペプチド送達