

Title	化粧品への応用のためのシグナル応答性リポソームの開発
Author(s)	山崎, 奈穂子
Editor(s)	
Citation	
Issue Date	2016-07
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10466/15494">http://hdl.handle.net/10466/15494</a>
Rights	

# 化粧品への応用のためのシグナル応答性リポソームの開発

## 学位論文要約

工学研究科物質・化学専攻 山崎 奈穂子

本論文では、化粧品への応用を指向したシグナル応答性リポソームの開発を目指し、角層浸透性を高めたりポソームおよび皮膚中の天然保湿因子であるアミノ酸の存在によって膜物性が変化するリポソーム、及び温度や pH に応じて物性を变化させるデュアルシグナル応答性リポソームを開発し、それらの特性評価や皮膚細胞との相互作用について研究を行った。

第1章では、本論文の導入として、研究の背景と目的および本論文の概要について述べた。

第2章では、皮膚浸透に効果的なリン脂質の構造特性について検討を行った。ここでは、飽和度の異なるアシル基を有するリン脂質を用いてリポソームを作製し、その疎水基の微視的流動性と角層浸透性の相関について調べた。その結果、膜流動性が高いリン脂質は角層浸透性が高かったのに対し、膜流動性が低いリン脂質は角層浸透性が低く、皮膚表面にとどまることを見出した。

第3章では、リポソームの微視的流動性と表面電荷がリポソームの刺激応答性に及ぼす影響について検討した。皮膚中に存在する天然保湿因子の一部であるアミノ酸は、溶液中において正負両方の電荷を持つ。そこで、リポソームの表面電荷をコントロールすることで、膜表面に存在するアミノ酸の持つ電荷との静電引力や静電反発により、膜物性が変化するリポソームを調製できると考え検討を行った。その結果、水素添加大豆リン脂質に酸性リン脂質を一定量含有させたリポソームが、内包成分の漏出促進に効果的であることを明らかにした。

第4章では、リポソームの有効成分放出制御の観点から、温度および pH 刺激に応答するデュアル応答性リポソームの設計について検討した。エンドソーム内環境 (pH 5 付近) で体温付近 ((約 37°C) に相転移温度を有する温度及び pH 感受性高分子として、種々組成のメトキシジエチレングリコールメタクリレート (MD)、メタクリル酸 (MAA)、ラウロキシテトラエチレングリコールメタクリレート (LT) からなる poly(MD-MAA-LT) 共重合体を合成した。この共重合体で修飾したリポソームは、体温以下、中性 pH の環境では内包物を安定に保持するが、体温及び弱酸性環境において、共重合体が親水性から疎水性へと相転移することにより、急激に内包物の放出を引き起こすことを見出した。さらに、このリポソームはメラニンを生成する B16-F10 メラノーマ

細胞に効率よく取り込まれ、エンドソーム内で有効成分の放出を促進することを明らかにした。

第 5 章では、**poly(MD-MA-LT)** 共重合体の分子構造の影響について検討した。共重合体水溶液の透過率の温度変化を様々な **pH** において測定し、曇点を決定し、さらに示差走査熱量測定によって共重合体の相転移挙動を明らかにした。続いて気液界面での  $\pi$ -A 曲線測定により脂質膜と共重合体との相互作用について評価した。さらにヒト子宮頸がん由来 **HeLa** 細胞におけるリポソームの挙動を観察した。その結果、オキシエチレンユニットの水和状態とカルボキシ基のイオン化状態のバランスを調整することで相転移挙動を制御できることがわかった。

第 6 章では、**pH** 刺激に応答する新しい脂質として、カルボキシ基を有する **pH** 応答性フィトステロールエステルを合成した。この脂質を含有するリポソームは、カルボキシ基のプロトン化とリン脂質の相転移温度に依存して **pH** および温度応答性を示し、内放物の放出が制御されることがわかった。さらに、このリポソームは同量のフィトステロールを含有したリポソームと比較して **B16-F10** メラノーマ細胞内への取り込みは抑制されるが、エンドソーム内では内包物の放出を促進することを明らかにした。

第 7 章では、本論文で得られた結論の総括を行った。