

効率的な細胞内デリバリーを達成する刺激応答性蛍光ナノ粒子の作製

山口 紘*・石川昇平*・大澤重仁*・大塚英典*,**†

*東京理科大学大学院理学研究科化学専攻 東京都新宿区神楽坂1-3 (〒162-8601)

**東京理科大学理学部第一部応用化学科 東京都新宿区神楽坂1-3 (〒162-8601)

† Corresponding Author, E-mail: h.otsuka@rs.kagu.tus.ac.jp

(2018年9月19日受付, 2018年11月4日受理)

要 旨

近年、バイオメディカル分野への応用を志向したナノ粒子開発が盛んに行われている。とくに蛍光や刺激応答性といった機能を付与することで、ナノ粒子による細胞イメージングやドラッグデリバリーが飛躍的に発展した。本稿では、これらナノ粒子の現状について述べるとともに、著者らが構築した効率的な細胞内取り込みを達成する生分解性のポリエチレンイミン (polyethylenimine, PEI) 被覆ポリ乳酸 (poly(lactic acid), PLA) 蛍光ナノ粒子の作製と細胞イメージングについて紹介する。

キーワード：ナノ粒子, 細胞イメージング, 細胞内取り込み

1. はじめに

ナノ粒子は、電子部品材料、顔料、センサー、化粧品材料等、さまざまな領域で応用されており、近年ではバイオメディカル分野への応用を目的とした研究が広く行われている。中でも、ある特定の波長の光を吸収し、それとは異なる波長の光を放出する蛍光ナノ粒子の開発がバイオイメージング技術の進歩に貢献している。また、ドラッグデリバリーシステムにおいて、標的部位で特異的に薬物を放出可能な刺激応答性ナノ粒子に関する研究が盛んに行われている。さらに、効率的なドラッグデリバリーを達成するためには、ナノ粒子の粒径や表面電荷を制御するなど、細胞内取り込みを促進するナノ粒子の材料選択や物性制御が必要とされる。本稿では、細胞イメージングやドラッグデリバリーシステムに向けたナノ粒子の現状について述べるとともに、著者らが構築した生分解性かつ効率的な細胞内取り込みを達成するポリエチレンイミン (polyethylenimine, PEI) 被覆ポリ乳酸 (poly(lactic acid), PLA) 蛍光ナノ粒子の作製と細胞イメージングについて紹介する。

2. 蛍光ナノ粒子

イムノアッセイ, DNAマイクロアレイ, 免疫細胞化学やフ

ローサイトメトリーといったバイオメディカル分野において幅広く利用されている蛍光検出技術は、細胞の状態の観察、細胞の機能を評価するうえで強力な技術である。しかしながら、多くの蛍光分子は光退色を起こしやすいため、長期イメージングといった応用や再現性に乏しい点が問題視されている¹⁾。さらに、細胞と色素分子との相互作用により毒性が生じるため、測定の高精度や検体のコンタミネーションも懸念される。これらの欠点を克服する技術として、蛍光分子を生体不活性なマトリクスに内包したナノ粒子化が注目されている²⁾。とくに近年では、シリカ、高分子および貴金属を用いた蛍光ナノ粒子は、光退色や毒性をとまなうことなく細胞イメージングを達成可能なため、これらに応用した研究が多く報告されている。

2.1 蛍光シリカナノ粒子

Zhangらは、凝集誘起発光分子 (An18) を内包したシリカナノ粒子 (An18-SiO₂ NPs) を作製し、そのバイオメディカル分野における応用性を検討した。An18-SiO₂ NPsは、改変ストーパー法によって作製した。本法では、まずOctadecyltrimethoxysilane (C18-Si) とAn18の自己組織化によりナノ粒子コアを調製し、tetraethoxysilaneの添加によりコアを被覆することでAn18-SiO₂ NPsを作製した。An18-SiO₂ NPsを細胞に3時間暴露し、共焦点レーザー顕微鏡により観察した結果、488 nmのレーザーで励起した際に、細胞内にAn18-SiO₂ NPs由来の蛍光が明確に確認された (図-1)³⁾。

2.2 高分子を用いた蛍光ナノ粒子

Wangらは、凝集誘起発光 (AIE) 分子を用いた架橋両親媒性蛍光高分子を合成した。合成方法は簡単で、はじめにAIEモノマー (PhE) とGlycidyl methacrylate (GM) とのフリーラジカル重合を行った後、引き続きGMとpolyethylenimine (PEI) 間の開環反応により架橋両親媒性高分子 (PhE-GM-PEI) が得られる。PhE-GM-PEIは高い安定性と水溶性を有する蛍光ナノ粒子 (PhE-GM-PEI FPNs) に自己組織化する。PhE-GM-



【氏名】 やまぐち ひろ
 【現職】 東京理科大学大学院理学研究科化学専攻 修士1年
 【趣味】 ラジオ聴取
 【経歴】 2018年東京理科大学理学部応用化学科卒業。

【図表について】 電子ジャーナルサイト「J-STAGE」ではカラーでご覧いただけます。https://www.jstage.jst.go.jp/browse/shikizai/-char/ja/