

脂溶性ビタミンナノエマルジョンの構造と膜透過

三宅深雪^{*,†}・栗岡昌利^{**}

*ライオン(株)先進解析科学研究所 東京都江戸川区平井7-2-1 (〒132-0035)

**ライオン(株)薬品研究所 神奈川県小田原市田島100 (〒256-0811)

† Corresponding Author, E-mail: miyamiyu@lion.co.jp

(2020年6月29日受付, 2020年7月27日受理)

要 旨

ナノエマルジョンは、化粧品、食品、医薬品分野で機能性成分のキャリアとして注目されるが、点眼剤に応用される脂溶性ビタミンA (VA) のナノエマルジョンでは、乳化剤として、汎用のPOE硬化ヒマシ油 (HCO) よりも、トリブロック型高分子界面活性剤 (F-127:EOPO) を用いたほうが有効性は高まる傾向にある。DDSとしての観点から、有効性発現にかかわるナノエマルジョンの構造と細胞膜への吸着・透過挙動を検討した。HCO系に比べて、EOPO系ナノエマルジョンのエマルジョン粒子は油相界面が露出した状態にあり、細胞膜模倣ジャイアントユニラメラベシクル (GUV) や角膜上皮細胞の脂質膜にエンドサイティックな膜動を誘引し、膜に吸着した形で小胞を形成してGUVや細胞内部に取り込まれた。この機構によって、EOPO系ナノエマルジョンは効率的に膜透過して細胞核周辺へと輸送されることが明らかとなった。

キーワード：VAナノエマルジョン、相互作用、GUV、細胞膜、透過性

1. はじめに

界面活性剤で油を水溶液中に分散したエマルジョンは、化粧品、医薬品、食品分野で幅広く利用される会合形態の一つである。数百nm以下のサイズに分散されたナノエマルジョンは、長期の分散安定性、透明な外観や優れた使用感を有し、生体組織への浸透や吸収性が向上することから、有効成分の生体利用率を高めるキャリアとして着目されている¹⁾。とくに、経口投与する機能性成分の吸収性を高めるシステムとして、腸管で自己乳化するナノエマルジョンの研究も盛んである。今日の点眼剤には目の健康維持に欠かせない脂溶性のビタミンA (VA) が配合される。その効果は、VAの量のみならず、乳化剤の種類や量にも影響されるが、これまで、眼表面から有効性を発現するまでにたどる機構の詳細はあまり検討されていなかった。

われわれは、ナノエマルジョンの会合構造を解析し、さらに生体組織との相互作用について検討を行って、VAの有効性発現にかかわるメカニズムを整理してきた。本稿では、VAナノエマルジョンの構造と吸着挙動²⁾、さらには角膜細胞に対する透過機構³⁾に焦点を当て、ナノエマルジョンのDDSキャリアとしての可能性について紹介する。

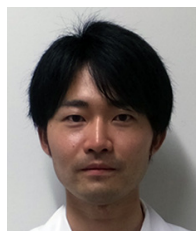
2. VA ナノエマルジョンの調製法と分散・会合状態

2.1 調製方法と分散状態

一般に、エマルジョンをナノ化するためには、油相成分に合った界面活性剤の選択、界面活性剤と油の組成、さらには乳化の方法や条件を最適化する必要がある¹⁾。ビタミンのように劣化しやすい成分には高压乳化は適さないで、機械力をかけなくてもナノ化できる最適な乳化剤の選定が重要である。実際に、VAナノエマルジョンは、Agent-in-Oil法の手順で界面活性剤とビタミンの混合物を調製した後、これを水中に分散して調製するので、水への分散過程で球状ミセルキュービック相 (I₁) を通過する界面活性剤が有利である。点眼剤で汎用の乳化剤、POE (60) 硬化ヒマシ油 (HCO) は、EO付加モル数が大きく臨界充填パラメーター (CPP) の小さな界面活性剤で、中間相としてI₁相を出現する。Fig. 1は、Agent-in-Oil法で調製したHCO-VA-水3成分相図である。HCOに対して3割程度のVAを混合してもI₁相を通過して希釈されるので、透明なナノエマルジョン水溶液を得ることができる。このナノエマルジョン領域の組成は、Agent-in-Water法で混合して超音波などの大きな機械力をかけても白濁したエマルジョン溶液となり、VAの一部は分離してしまうので、希釈過程でI₁相を通過させる利点は大きい。また、高粘度のI₁相を効率的に分散させる温度や攪拌力



〔氏名〕 みやけ みゆき
〔現職〕 ライオン(株)先進解析科学研究所 常勤嘱託社員
〔趣味〕 料理、サウナ、ライブ
〔経歴〕 1983年東海大学大学院理学研究科博士課程前期修了。同年ライオン(株)に入社。以来応用研究に従事。2010年東京理科大学大学院理工学研究科博士後期課程修了。工学博士。専門：界面・コロイド科学。2019年定年後常勤嘱託社員として現業を継続。



〔氏名〕 くりおか まさとし
〔現職〕 ライオン(株)薬品研究所
〔趣味〕 ランニング
〔経歴〕 2013年大阪大学大学院薬学研究所修士課程修了。同年ライオン(株)入社。