

## 論文審査の結果の要旨

細胞間脂質モデル充填構造の解析および新規経皮薬物送達キャリアの開発

Analysis of Packing Structure of Intercellular Lipid Model and Development of Novel Transdermal Drug Delivery Carriers

論文提出者 寺山涼子 (Terayama, Suzuko)

皮膚を経由する薬物投与は非侵襲的であり、投与の容易さから患者の受容性が高く、標的部位への直接アクセスが可能であるなどの利点がある。しかし、薬物が皮膚のバリアを透過する必要があり、これが経皮薬物送達の課題となっている。皮膚のバリア機能を担う角層では、セラミド、コレステロール、遊離脂肪酸などから構成される細胞間脂質が角層細胞の間を埋めており、これらの脂質層が皮膚バリアの本体と考えられている。また、細胞間脂質は親水部と疎水部を周期的に繰り返すラメラ構造を形成しており、ラメラ構造と直行する充填構造は格子間距離の異なる Orthorhombic 構造、Hexagonal 構造、Liquid 相を形成する。申請者は、細胞間脂質の構造を脂質組成と充填構造の関係性の観点から解析するとともに、新たな経皮薬物送達キャリアとして作成したベシクルの評価を行なった。

申請者は、動物皮膚に代わる細胞間脂質の充填構造を解析するツールとして、細胞間脂質を構成する代表的な脂質のみで作成した角層細胞間脂質モデル (LM) を構築し、LM 中の脂質組成比が LM の充填構造に及ぼす影響を検討した。LM の構成脂質はコレステロール、パルミチン酸およびセラミド ADS とし、

各脂質の配合割合と LM の熱特性および充填構造の関係を示差走査熱量測定および粉末 X 線回折により明らかにした。さらに、本研究で作製した LM とヒト三次元培養表皮モデル（表皮モデル）を用いて、5 種の界面活性剤による脂質溶出性を比較し、LM の性質が表皮モデルと類似した傾向を示すことを明らかとした。特に、界面活性剤によるコレステロールの流出率と粉末 X 線回折により得られた  $R_{Hex/Ort}$  値の間に高い相関性が見られることより、本研究で作製した LM を用いて  $R_{Hex/Ort}$  値を測定することにより、少なくとも界面活性剤による脂質溶出を評価できることが示唆された。

両親媒性物質が形成する二分子膜小胞体であるベシクルは、内部の液相と二分子膜内部にそれぞれ水溶性物質と疎水性物質を保持できることから薬物のキャリアとして有用である。申請者は、細胞間脂質成分あるいは保湿剤として用いられる生体適合性の高い原料を用いることにより、新規経皮薬物送達キャリアの作製を検討した。ジラウロイルグルタミン酸リシン Na、マンノシルエリスリトールリピッド-B およびコレステロールの組成比が 1:2:1 のときに安定な単分散マルチラメラベシクル（DMC 121 vesicle）が得られた。モデル薬物として鎮痛消炎薬フェルビナクを含有する DMC 121 vesicle を作製したところ、良好なカプセル化効率、高い薬物放出性、ヘアレスマウス皮膚透過試験における高い薬物透過性が示された。また、粉末 X 線回折およびラマン分析により、DMC 121 vesicle による薬物の高い皮膚透過性は、細胞間脂質における充填構造の秩序変化によることが示唆された。さらに、SDS 処理によりダメージを与えた表皮モデルにおいて細胞生存率が DMC 121 vesicle 処置により向上した。以上より、今回作成された DMC 121 vesicle は疎水性薬物の皮膚透過性を向上させるとともに、皮膚バリア修復作用を示す可能性が期待された。

本研究では、LM の脂質組成と充填構造の関係を明らかとし、表皮モデルの

代替として脂質溶出評価が可能であることを示した。また、新規経皮薬物送達キャリアとして作製されたベシクルは、薬物の皮膚透過性が良好であることから皮膚疾患の研究やスキンケア製品の開発研究への応用も期待できる。特に、細胞間脂質の充填構造を指標とした解析手法は皮膚外用剤の評価や設計に大きく貢献するものと期待される。本研究内容は、学術的にも高く評価でき、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 5 年 11 月 2 日

主査 明治薬科大学 教授

小林 カオル 印

副査 明治薬科大学 准教授

下川 健一 印

副査 明治薬科大学 講師

鈴木 陽介 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 5 年 11 月 2 日

主査（自署）：