

**【目的】**慢性腎不全や糖尿病などの特定の疾患下では、インドールやグルコースなど特定分子の消化管吸収を制限することが疾患の発症、増悪を予防する上で重要である。しかし、現在臨床で用いられている吸着剤は非特異的に標的分子を吸着してしまうために、投与量が多く、治療満足度が低い。そのため、消化管で標的分子を特異的に吸着する医薬品開発が望まれている。我々はこれまでに、標的分子と非共有結合が可能な種々の機能性モノマーを組み合わせることで、消化管内で標的分子を特異的に認識し、吸着できる合成高分子ナノ粒子の開発を行い、経口投与剤としての有用性を示してきた。しかし、合成するナノ粒子は非分解性であることから、消化管吸収されると臓器に長期間蓄積してしまうことから予期せぬ副作用を引き起こす可能性がある。そのため、ナノ粒子の臨床応用には、経口投与後の体内動態に関する情報が必要不可欠である。本研究では、経口投与されたナノ粒子の体内動態に関する知見を得るために、ナノ粒子を構成する様々な因子を変化させ、経口投与後の体内動態に与える影響を解析することを目的とした。

**【方法・結果】**ナノ粒子は *N*-isopropylacrylamide (NIPAm) と架橋剤である *N,N'*-Methylenebis (acrylamide) (Bis) を用いて合成した。まずナノ粒子を構成する因子として粒子径に着目した。ナノ粒子の粒子径は、機能性モノマーの濃度など反応手法・条件を変えることで精密に制御可能である。本研究では<sup>3</sup>Hにて放射標識したNIPAmを少量組み込んだ50~400 nmの放射標識ナノ粒子を合成した。様々な粒子径の放射標識ナノ粒子をマウスに経口投与し、24時間後の体内動態を解析した。経口投与されたナノ粒子は、粒子径の増大により主要な臓器への蓄積量が減少した。一般的にリポソームやミセルなどの粒子の粒子径が増大すると、細胞への取り込み量が減少すると報告されている。本検討においても、ナノ粒子の粒子径を増大させることで腸管上皮細胞を介した消化管吸収量が減少した結果、主要な臓器への蓄積量が減少したものと考える。次に、架橋剤であるBisの組み込み比を変えることで、柔軟性の異なるナノ粒子の合成を試みた。本検討では、柔軟性以外の影響を排除すべく、同一の粒子径のナノ粒子が合成できる条件を最適化した。最後に、疎水性モノマーである *N-tert*-Butylacrylamide (TBAm) の組み込み量を変えることで疎水度の異なるナノ粒子の合成を行い、その体内動態を解析した。疎水度の異なる放射標識ナノ粒子の体内動態を解析した結果、経口投与されたナノ粒子はその疎水性の増大に比例して臓器への蓄積量は減少した。この結果より、ナノ粒子の疎水度が消化管固有の構造である親水性の粘膜層による排泄効率に深く関わっていることが示唆された。以上より、NPsのサイズ、柔軟性、疎水性は経口投与後の体内動態に大きな影響を与えることが明らかになった。

本研究ではナノ粒子の電荷、疎水性度、密度、粒子径が経口投与後の体内動態に与える影響を解析する。

