

粉体技術からナノ材料へ事業を展開

PLGA ナノ粒子が 有効成分を浸透させ、効果を引き出す

ホソカワミクロン株式会社

粉碎機メーカーとして知られるホソカワミクロン株式会社は、2000年代に入り、乳酸-グリコール酸共重合体 (PLGA) のナノ粒子の製造と、その製品化に乗り出した。新たな材料分野に参入するには、新技術の開発に加えて、事業の地盤を築き、販路を確保するために想像以上の苦労があったが PLGA ナノ粒子配合のスキンケア化粧品と育毛剤は、最近ようやく効果の高さが認められ、市場が広がり始めている。

背景: 粉体技術者がつくる PLGA ナノ粒子

クリントン元米大統領の演説をきっかけに、世界がナノテクノロジーに力を入れるようになった2000年代はじめ、粉碎機メーカーとして日本の粉体技術を牽引してきたホソカワミクロンもまた、小さな物質を扱うという得意技術を生かして、ナノテクノロジーに関わる新事業に参入したいと考えていた。

一方、岐阜薬科大学の川島嘉明教授（現在、同大学名誉教授）は1982年に後に乳酸-グリコール酸共重合体 [PLGA: Poly (lactic-co-glycolic acid), PGLAともいう] のナノ粒子化に応用される製法のコンセプト（球形晶析造粒法）を米科学雑誌『サイエンス』に発表し^{*1}、1998年になってそれを成功させていた^{*2}。

PLGAは、生体内で乳酸とグリコール酸に加水分解され、さらに代謝によって最終的に二酸化炭素と水になることから、すでに薬物の長期徐放システム用の安全な基材として使われていた（図1）。ただ、粒子がマイクロサイズだったため、細胞に取り込まれることはなかった。ナノ化の成功によって、細胞のエンドサ

イトーシス^{*3}で取り込まれるようになり、用途の広がりが期待された。しかし、実用化されるまでには、いくつかの課題があった。

当時、ホソカワミクロンの会長だった細川益男氏は、この材料に将来性を見出し、なおかつ自社の技術が課題解決に貢献するだろうと考え、川島教授との共同研究を始めた。「様々な粉体技術をもつ私たちに求められたのは、PLGA ナノ粒子の量産体制を確立することでした。ビーカーレベルでつくることに成功していたPLGAのナノ粒子の生産コストを下げ、さらに無菌的に調製できなければ医療では使えません」と話すのは、マテリアル事業部の事業部長 辻本広行氏。研究開発段階から関わってきた。

PLGAをどのようにナノ粒子化させるのだろうか（図2）。PLGAはアセトンに溶解しやすく、水に溶けにくい。この性質を利用して、PLGAのアセトン溶液を水に滴下しPLGAを析出させる。この時に薬物を共存させれば、それを含んだPLGA粒子が得られる^{*1}。

川島教授のナノ粒子をつくる手法はマランゴニ現象を巧みに利用している。マランゴニ現象とは、温度差や濃度差によって界面間の表面張力に勾配ができると、対流が発生する現象のことである。実際のナノ粒子の製造では、PLGAを溶解したアセトンとエタノールの混液を用いる。これを、ポリビニルアルコール (PVA) を添加した水溶液中に滴下すると、PLGAより

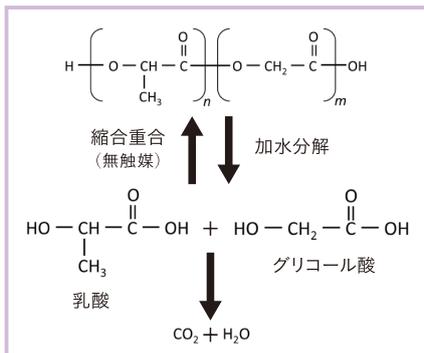


図1: PLGAの化学構造型式と分解過程。乳酸とグリコール酸の共重合体であるPLGAは、生体内で容易に乳酸とグリコール酸に加水分解される。さらに代謝されて、二酸化炭素と水になる。

*1 Y.Kawashima et al., *Science* 1982, 216, 1127.

*2 Y.Kawashima et al., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1998, 45, 41.

*3 膜動輸送の1つ。細胞膜の形態変化により、細胞外から細胞内へ物質が取り込まれる現象。

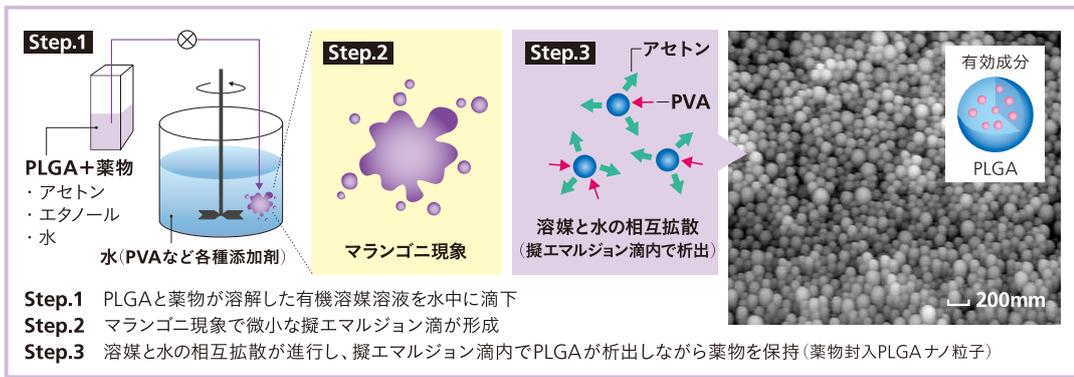


図2：PLGA ナノ粒子の生成。

も水に対する親和性が高いエタノールが水溶液中に拡散する。この時、エタノールと水の相互拡散により界面にマランゴニ現象が起こり、ナノサイズの擬エマルジョン滴が自発的に発生する。さらにエタノールの拡散が進み、擬エマルジョン滴内のアセトン濃度が高くなると、今度はアセトンが拡散し始める。これに伴って、ナノ粒子の分散媒として水溶液に加えられていたポリビニルアルコール (PVA) が、アセトン濃度の高い擬エマルジョン滴内へ相間移動する。こうして溶解度が低下したPLGAと薬物が、擬エマルジョン滴内で析出する。

粒子サイズはPLGAアセトン溶液の濃度によってコントロールできるが、濃度を下げ析出するPLGAナノ粒子のサイズを小さくした場合、1回の製造工程で得られるナノ粒子の量が減り、生産性は落ちる。これでは生産コストが上がってしまうため、さらなる研究により最適な条件を見つけた。そして現在では、直径160 nm程度の粒子ができるまでになっている。これだけ小さければ、もう1つの課題だった無菌状態にすることも、孔径200 nmの濾過膜に通すといった簡単な操作で可能である*4。

ほかには、加水分解しやすいPLGAを安定に保つ方法が検討された。その結果、特定の緩衝溶液中であれば加水分解が起こらないことが分かり、水系製剤中

でも一定期間は安定にナノ粒子を維持できるようになった。ナノサイズの粉体は乾燥させると、互にくっつき再び水に溶かしても分散しないという問題に対しては、糖アルコールなどの水溶性成分とPLGAナノ粒子を複合化させる方法*5を見出した(図3)。また、PLGAナノ粒子の作用部位に到達してからの加水分解の速度は、乳酸とグリコール酸の組成比で制御できる。これらの知見により、PLGAナノ粒子の特性を十分発揮させられるようになった。

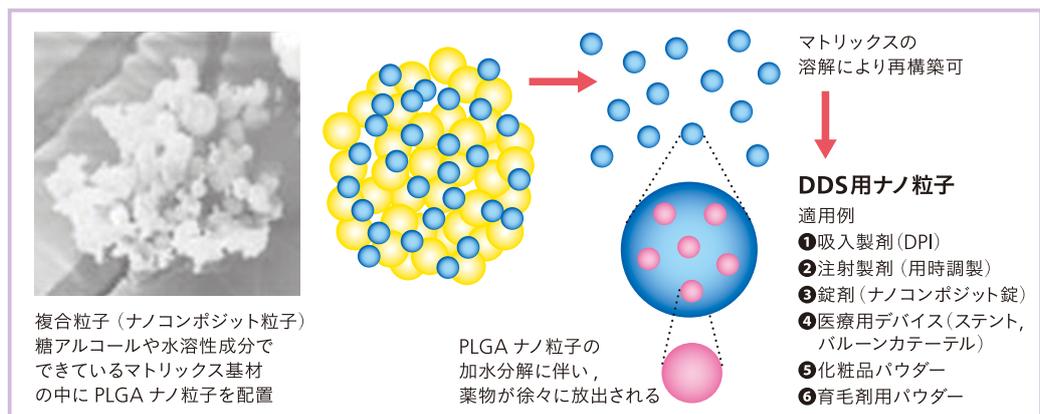
製品紹介:有効成分が届く化粧品と育毛剤

こうして量産されたPLGAナノ粒子は、既にホソカワミクロンのスキンケア化粧品や、育毛剤に配合されている。「化粧品や育毛剤では、これまで有効成分が働くべき場所に十分に届いていませんでした。そのため、有効成分の配合量から見込まれる効果が、発揮されていませんでした」(辻本氏)。そもそも皮膚最表層には、アレルギーや細菌、ウイルスなどが体内へ侵入するのを防ぐために、バリア機能をもつ角質層がある。この角質層に阻まれて、普通、有効成分は皮膚の奥にはほとんど浸透しない。一方、微細粒子であるPLGAナノ粒子は、生体膜への付着性・滞留性が高

*4 ホソカワミクロン株式会社 特許 4856752

*5 ホソカワミクロン株式会社 特許 4142318, 4707937, 4475891

図3：PLGA ナノ粒子の複合化。PLGAナノ粒子の粉体は互にくっついて、再度溶液中に分散させることが難しい。これでは、肌や毛穴への浸透性は下がってしまう。水溶性成分からなるマトリックス基材によりPLGAナノ粒子を複合化することで、ナノ粒子の調製が容易になった。



く、皮膚や毛穴の奥まで浸透する。この様子が県立広島大学の三羽信比古教授（現在、同大学名誉教授）によって実際に観察され（図4）、PLGAのナノ粒子を用いることで、有効成分が浸透できない問題を解決できるのではないかという発想が生まれた。

「PLGA ナノ粒子は DDS 用の基材として使おうと開発されてきましたが、医薬品の開発では安全性や有効性の詳細な検討が求められ、それが承認されて世の中に出るまでにかなりの時間がかかります*6。高品質の PLGA ナノ粒子が製造でき、いち早く、化粧品と医薬部外品への適用に必要な安全性試験をすべてクリアすることができました。その結果を受けて、できるだけ早く、できるだけ多くの人に使ってもらいたかったです」。こうして2004年にPLGA ナノ粒子配合のスキンケア化粧品を、2006年には育毛剤をそれぞれ売り出した。

有効成分は、スキンケア化粧品ではコメヌカスフィンゴ糖脂質、育毛剤ではセンブリエキスといずれも従来品に使われているものだが、PLGA ナノ粒子に封入して皮膚や毛穴の奥まで浸透させ*8、そこで PLGA の加水分解に伴って持続的に放出されるため、従来品に比べて高い効果が期待できる。実際、PLGA ナノ粒子配合の育毛剤では毛髪数が増え、1本1本の毛が太くなったという結果が出ている*7。現在は、スキンケア化粧品を発展させて、アクネ菌に対する殺菌成分や、皮脂分泌抑制効果を示すグリチルレチン酸を封入した、ニキビケア製品の開発も進んでいる。

今後の展開：販路拡大と医療分野での実用化を目指す

ホソカワミクロンと川島教授の共同研究は、2001年にNEDOの「基盤技術研究促進事業」に採択され5年間の支援を受けた。その後も、「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発」(NEDO)、「地域イノベーション創出研究開発事業」(近畿経済産業局)などの助成を受けながら、PLGA ナノ粒子の医薬品としての実用化を目指してきた。ところが、早く世の中に出したいという考えから、医薬品より先に、スキンケア化粧品と育毛剤が商品化したことで、辻本氏は研究開発とは違った経験をするようになったという。

「新事業を展開するには、高い技術があればいいというわけではありません。私たちメーカーはいいもの

*6 医薬品の開発は、数年の基礎研究の後、非臨床試験、臨床試験を行うため販売されるまでに、普通 10～15 年かかる。

*7 辻本、川島、製剤機械技術学会誌 2011, 20, 5.

*8 H.Tsujimoto et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 4771.

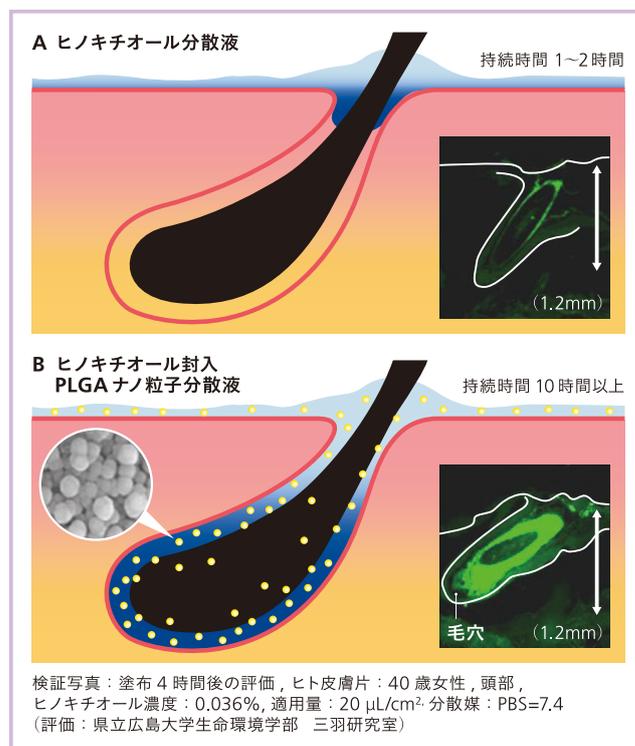


図4：PLGA ナノ粒子による封入成分の毛穴深部への浸透*8。(A) ヒノキチオールを単体で塗布した場合、(B) ヒノキチオールを封入した PLGA ナノ粒子を水に分散させた液を塗布した場合。有効成分に見立てたヒノキチオールの発光を比較すると、PLGA ナノ粒子がヒノキチオールを毛穴深部まで浸透させることがわかる (B)。さらに、PLGA ナノ粒子の徐放性により、ヒノキチオールが10時間以上という長い間毛穴に存在する。

をつくろうと努めますが、良い製品だからといって使ってもらえるわけではないのです」。開発当初は、医学薬学のわかる人材を新たに採用し、岐阜薬科大との共同研究を通して技術力を高めることに努めた。研究開発を加速化させるために、研究子会社を立ち上げ、事業をホソカワミクロンから切り離れた時期もあった。スキンケア化粧品や育毛剤を売り出してから、慣れない個人顧客への直接販売でどう販路を広げることが大きな課題となった。辻本氏も今は研究からは離れて、販売に携わっている。「PLGA ナノ粒子を使った化粧品や育毛剤は、機能性製品です。どう従来品と違うか、どう効果を発揮するか、説明が必要なのです」。そのためにラジオで製品を紹介するようになり、これが功を奏して、売れ始めているという。その一方で、本来 PLGA ナノ粒子が期待されている、医薬品の DDS での実用化に向けた臨床試験も進んでいる。

DDS をコンセプトにしたものづくりは、技術的に可能になってきている。ホソカワミクロンのスキンケア化粧品や育毛剤が先駆けとなり、私たちはすでにその恩恵にあずかっているが、さらなる展開が楽しみである。

(取材・執筆：サイテック・コミュニケーションズ 池田亜希子)

ホソカワミクロン株式会社 マテリアル事業部の辻本広行事業部長に話を伺った。