

高圧力を利用したリポソームの粒径制御 ・高効率な抗癌性ドラッグデリバリーシステムを目指して・

1. 研究の概要

生体適合性が高く、生体内分解性の観点からも優れていると考えられるリポソームはドラッグデリバリーシステム(DDS)の輸送ツールとして多用されている。しかしながら、リポソームの粒子径はその生体内動態に著しく影響をおよぼし、DDSに適したリポソームの粒子径(約100nm)を得るには厳密なサイジング(粒子径均一化)を行う必要がある。本研究では、これまでのリポソームのサイジングとは原理的に全く異なる方法である高圧力を利用したリポソームのサイジングを行った。

2. 研究成果の概要

リポソームの母体である脂質二分子膜は周囲の環境(温度、圧力、塩濃度など)の変化により相転移と呼ばれる膜状態間の構造変化を引き起こす。よく知られているのはゲル状態と液晶状態の相転移であり、堅い膜から柔らかい膜へと変化する。また、ある特定の条件下においては、通常見られる二分子膜がその形を変形させて非二分子膜へと変化する転移が起こる。我々はこの脂質二分子膜の性質を利用して高圧下におけるリポソームのサイジングを試みた。

脂質二分子膜は加圧により、液晶相からゲル相へ転移する。各相において脂質分子の臨界充填定数(分子構造から定義できる形状因子)が異なるために脂質分子の充填状態が変化し、粒子径も顕著に影響を受ける。加圧と減圧を繰り返し、相転移を横切ることによって粒子径の制御を試みた。炭化水素鎖長18の飽和脂肪酸を疎水基に有するジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)二分子膜のゲル・液晶間経路(サイクル)の繰り返し処理による粒子径変化を調べたところ、粒子径はサイクル数の変化には依存せず、ほぼ一定値となった。リポソーム1個内の膜間融合が起こり多重膜が単層膜へと変化している可能性はあるが、粒子径の変化は見られなかった。

長鎖PC二分子膜では、ある圧力以上において非二重膜の一種である指組み構造ゲル相を形成する。指組み構造ゲル相では曲率は無限に小さくなり多重層シートを形成する。指組み構造ゲル相から液晶相へ転移させると曲率が大きくなり、小胞体化する。DSPC二分子膜の加圧による指組みゲル相から液晶相への転移を利用して、粒子径の制御を試みた。こちらの場合では5サイクル程度までは僅かに粒子径の増加

が観測されたが、10 サイクル以上の高サイクル下では初期値とほぼ同様であった。二分子膜・非二分子膜間の状態変化は可逆的に起こるために加圧時では大きくなった粒子径が減圧時には元に戻ってしまうものと考えられる。

3 . 研究成果の将来の展望

上記の方法では高圧力を用いたリポソームの粒子径制御はできなかったが、現在は他の手法を用いて高圧力下におけるリポソームの粒子径制御に成功し、良好な結果を得ることができている。今後は、将来的な抗癌剤の高効率化を視野に入れ、高圧力によるリポソーム粒子径制御法の確立と基礎的なデータ蓄積および臨床実験を目指した下準備的なデータの取得などを行う予定である。