

DDS におけるリポソーム研究の最前線

宇都口直樹

Frontier Study of the Liposomes on DDS

Naoki UTOGUCHI

Department of Biopharmaceutics, School of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University,
1091-1 Suwarashi, Sagamiko-cho, Sagami-hara City 229-0195, Japan

リン脂質を主体とする閉鎖小胞であるリポソームは、1964年にBanghamによって発見されて以来、多くの研究がなされ、主要なDDS技術の1つとなっている。リポソームは生体の構成成分であるリン脂質を主成分としているため、毒性や抗原性が低いという特徴を有している。

PubMedのキーワード検索を行うと、1975年からの5年間でリポソームに関する論文は1000報程度であるが、2000年からの5年間では約7000報と急激な増加を示し、リポソーム研究及びその応用はライフサイエンスにおいて欠くことができないものとなっている。

当初の単純な組成のリポソームは、静脈内投与した場合、細網内皮系 (RES) に捕捉されてしまい、血中安定性、滞留性に乏しく、その実用化への大きな問題となっていた。しかし、このブレイクスルーとして、リポソーム表面をポリエチレングリコール (PEG) 修飾する方法が考案された。PEG鎖が形成する水和相とPEG鎖自体の立体障害によるオプソニン分子の吸着阻害がRES回避の作用機序となっており、このPEG修飾がリポソームの臨床応用の道筋を拓いた金字塔といっても過言ではない。

さて、リポソームを物質送達のキャリアとして考えた場合、様々な物質のキャリアとなり得る (Table 1)。内封物質で分類すると、薬物において脂溶性の場合は、主にリポソームの脂質膜内に、水溶性の場合は内水相に内封可能である。さらに、タンパク質のような高分子量のものを封入することも可能

である。内封可能な物質は薬物に留まらず、プラスミドDNA、siRNAなどの核酸医薬を内封可能である。リポソームに内封させることにより血中の様々な核酸分解酵素からの攻撃を回避することができる。遺伝子導入ウイルスベクターをリポソーム内に封入する検討も行われている。ウイルスベクターを封入することにより免疫系から回避し、中和抗体による中和や、不要な免疫の惹起を防ぐことが可能となる。磁性体を封入することで、磁力を利用して標的指向性を付与することも可能となる。

リポソームには気体を封入することも可能であり、その応用例として超音波エコーガスがある。超音波エコーガスを封入したリポソームは、超音波によるイメージングと、超音波照射により発生するジェット流を利用し、細胞への薬物、遺伝子導入デバイスとしての使用が可能である。

目的とする物質をリポソーム内に封入するのではなく、脂質に結合させ、より多くの目的物質を送達させる方法もある。がんの中性子補足療法においては、ホウ素化合物をいかに多くがん細胞内に送達させることが重要であるが、ホウ素結合脂質を合成

Table 1. Liposomes as Various Substrate Carriers

物質	例
低分子化合物	薬物 (水溶性, 脂溶性)
タンパク質	インスリン, カルシトニン, ヘモグロビン, 酵素
核酸	プラスミド DNA, siRNA
未知物質	ワクチン抗原 (タンパク質, 脂質, 糖質など)
ウイルス	アデノウイルス
微粒子	磁性体
気体	超音波エコーガス

帝京大学薬学部生物薬剤学教室 (〒229-0195 相模原市相模湖町寸沢嵐 1091-1)

e-mail: utoguchi@pharm.teikyo-u.ac.jp

日本薬学会第127年会シンポジウムS6序文

し、それをリポソームの脂質膜として使用し、より高濃度にホウ素をがん細胞へデリバリー可能となる。

キャリアとしてのリポソームを考えた場合、その表面や脂質組成により様々な機能修飾を施すことが可能となる (Table 2)。先にも記したが PEG 修飾による RES 回避は、最も基本となるリポソームの表面修飾である。標的に対するリガンドを結合させれば、ターゲティング能の付与が可能となる。がん細胞においては、葉酸やトランスフェリンのレセプターが高発現しており、葉酸やトランスフェリンをリポソーム表面に修飾すれば、がん細胞へのターゲティングが可能となる。抗体を付与したイムノリポソームは、抗原へのミサイルキャリアとして機能する。膜融合ペプチドや HVJ ウイルスの融合タンパク修飾を行うことにより、リポソーム内の物質をエンドサイトーシス経路ではなく、直接細胞質内にデリバリーすることも可能となる。その他、pH 感受性により、目的とする pH 条件下で、内封物質を放出し、粘膜付着性を付与すれば、組織滞留性を向上させることが可能である。

以上のように、リポソームは様々な物質のキャリアとなり、また修飾によって、様々な機能を付与することができる極めて有効かつ魅力的なキャリアである。

しかし医薬品として開発していくためには、多くの課題をクリアしなければならない。大量生産法、無菌化法、安定化、薬物の高封入法、また実験レベ

Table 2. Modification of Liposome

目 的	方 法
細網内皮系 (RES) 回避	ポリエチレングリコール
ターゲティング	ペプチド, 葉酸, 糖, トランスフェリン, 抗体
膜融合	融合ペプチド, HVJ
温度感受性	脂質の相転移温度
pH 感受性	sucPG, PLGA
光感受性	光重合性基, 光増感剤
粘膜付着性	カルボキシビニルポリマー, キトサン

ルではなく、臨床応用を考えた場合、GMP レベルでの作製法など製剤工学的な問題、体内での安定性、標的指向性、体内動態制御、細胞内動態制御、遺伝子導入効率の向上など問題点は山積している。特に、機能性が付与されるにつれ、その製品としてのバリデーションをいかに行き、安定した均一な製剤とするための困難さは急速に増していく。特にリポソームのような DDS 製剤は臨床試験や製剤経済学の観点を含めたレギュラトリー戦略をしっかりと立てておかなければならない製剤であることを理解しておかなければならない。

本シンポジウムでは DDS において様々な角度からリポソームの研究をされている先生からご講演を頂き、まだまだ秘めたるリポソームの可能性と今後の展開について論議を深めたい。