

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

ドラッグデリバリーシステム(DDS)の輸送担体として使用されるリポソームには安定した生体内動態を有する最適な粒子径(約100 nm)が存在する。そのためDDSで使用されるリポソーム製剤においては、リポソームの粒子径均一化は必須事項となっている。近年、我々は脂質二重膜の膜融合現象が高圧力下において不可逆的に促進されることを見出し、高圧力を利用したリポソームの粒子径制御(サイジング)技術を開発した。本研究においては、このサイジング方法に外的要因がおよぼす影響を調査し、圧力膜融合促進現象のメカニズムと最適なサイジング条件を検討した。

2. 研究成果の概要

初期条件を整えたリポソームに対して一定の加圧条件下に固定して、圧力膜融合を起こさせ、圧力以外の外的因子(温度、添加塩、脂質濃度、脂質組成、粒子径)を変化させた場合に圧力膜融合がどのように変化(相乗あるいは拮抗)するのかを追跡した。結果、温度、脂質組成および粒子径が圧力膜融合へ与える影響が大きく、添加塩および脂質濃度は小さいことが明らかとなった。

これら外的因子の結果から、リポソームの膜融合成長には二重膜から非二重膜状態の一種である逆ヘキサゴナル相の形成し易さが密接に関与していることを突き止めた。さらに、圧力膜融合促進現象のメカニズムを考察し、圧力膜融合促進はリポソーム粒子の有する2つの物理的要因、自発曲率(脂質の分子形状で決まる脂質会合体中での分子充填具合に関連する物理量)および疎水鎖充填エネルギー(脂質分子の充填時に存在する間隙に起因する物理量)の圧力感受性の相違から引き起こされ、外的因子の影響は上記の要因への効果として説明可能であることを示した。

3. 研究成果の将来の展望

今回は、加圧によるリポソームの融合現象の条件検討を行い、データを蓄積できた。今後は、高圧力制御可能なモデル薬物分子や実際の抗癌剤分子を封入したリポソームを対象として研究を行い、粒子径や安定性の変化を調査し、DDSに効果が期待できるリポソーム作製へ研究を展開する予定である。