

イオン性薬剤をリン脂質小胞に濃縮して ドラッグデリバリー

Point 1. 抗がん剤等の薬剤を封入できるドラッグデリバリーキャリア

Point 2. シンプルなリン脂質小胞でありながら、小胞内外部・外部の電位差を利用し、薬剤を濃縮封入可能

Point 3. 薬剤濃縮の調製が簡単で、精製等を必要としない



電気的中性の維持を駆動力として、薬剤を小胞内部に濃縮

本技術の内容

ドラッグデリバリーのキャリア開発で重要となるのは、1.目的の薬剤を封入し、2.目的の場所に届け、3.目的のタイミングで薬剤を放出するという点になります。

本技術は、1に関して、簡単・簡便な方法で薬剤封入を行えるシステムを提供しています。本キャリアは、リン脂質から構成されるシンプルな二重膜小胞(リポソーム、ベシクル)です(図1)。

疎水性カチオンと、その対となる疎水性アニオンを過剰に添加した溶液に、リポソームを加えます。するとアニオンがいったん二重膜の疎水部分に取り込まれたのち小胞内部に移動します。小胞内部の電気的中性を保とうとするため、疎水性カチオンも引きずられる形で取り込まれます(図2)。

例えば、アントラサイクリン系抗がん剤(Epi⁺)を疎水性カチオンに用いれば、抗がん剤のキャリアとなります。薬剤を放出するためには、外部溶液のアニオンを除去すれば、同時に疎水性カチオンの薬剤も放出されます。

本キャリアの有効性を確認するため、上記の抗がん剤のリポソーム内部への取り込みを蛍光観察で検証しています。Epi⁺を溶液に添加した直後は、リポソーム内部にほとんど取り込まれませんが、アニオン(ClO₄⁻)を添加後60分で、リポソーム内部の蛍光強度が上昇していることから、Epi⁺が内部に取り込まれていることが分かります(図3)。

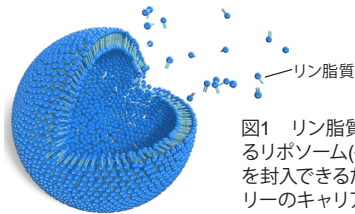


図1 リン脂質二重膜が球を形成するリポソーム(ベシクル)。内部に薬剤を封入できるためドラッグデリバリーのキャリアとして多用される。

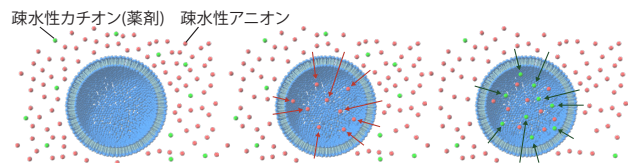


図2 アニオン添加によるカチオンの濃縮の仕組み。小胞外部にアニオンを添加していくと、アニオンの濃度勾配で小胞内部にアニオンが取り込まれる。それと同時に、小胞内部の電気的中性を保つためにカチオンも小胞内部に取り込まれる。

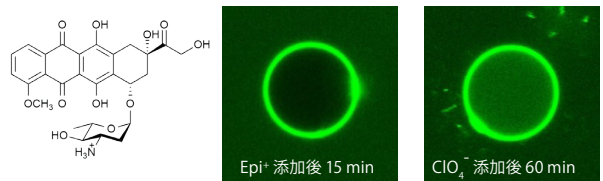


図3 抗がん剤の分子構造と、Epi⁺添加後15分(右上)、その後ClO₄⁻添加後60分(右下)の蛍光観察の様子。ClO₄⁻を添加することで、小胞内部の蛍光強度が上昇していることが分かる。



精製不要、濃縮対象の幅広さがドラッグデリバリーの可能性を広げる

従来技術との比較

カチオン薬剤を小胞内に濃縮する競合技術としては、イオノフォア(生体膜に取り付いて特定のイオンを透過させる小分子)を用いたイオン交換法、pH勾配を利用して弱酸・弱塩基の薬剤を濃縮するpH勾配法があります。

表 本技術、従来法との比較表

	イオン交換法	pH 勾配法	本技術
リポソームの調整	要精製	精製不要	精製不要
イオノフォア添加	あり	なし	なし
濃縮対象	イオン全般	弱酸または弱塩基性	イオン全般
小胞からの放出	Na ⁺ の添加	酸性条件	X ⁻ の除去

本技術は、精製不要・有害なイオノフォア添加の必要なし、濃縮対象がイオン全般と幅広い点がメリットとして挙げられる。



生体系への応用を目指して、最適な濃縮対象の薬剤や対イオンを選択

産業応用のイメージ

本技術では、疎水性カチオン分子の抗がん剤を濃縮するのを検証例に挙げましたが、その他にも、幅広いイオン生化学種への応用も可能です。また、実際のドラッグデリバリーでは、目的の場所、タイミングで薬剤を放出する必要があるため、対イオンに、光感受性分子や酵素反応基質などを用いることで、生体系への応用も検討していきます。

問い合わせ先

知的財産情報



京都工芸繊維大学 産学公連携推進センター 知的財産戦略室(研究推進・産学連携課知的財産係)
tel: 075-724-7039 / fax: 075-724-7030 / e-mail: chizai@kit.ac.jp

特許出願あり