環境応答性高分子を用いた機能性リポソームに関する基礎的研究

The Basic Study for Intelligent Liposome using Environmentally Responsive Polymer

○鈴木理恵, 鈴木祐輔, 坂本千賀子, 金澤秀子

共立薬科大学大学院 薬学研究科

Rie Suzuki, Yusuke Suzuki, Chikako Sakamoto, Hideko Kanazawa

Kyoritsu University of Pharmacy

1. はじめに

近年、光、電場、磁場、熱などの物理的刺激あるいは、pH、化学物質、生化学物質など化学的刺激により物理化学的性質が変化する機能性高分子（インテリジェント・マテリアル）が数多く開発され、様々な分野での応用が展開されている。中でも温度応答性高分子 poly-N-isopropylacrylamide (PNIPAAm) は、分子中に親水基と疎水基を含み、温度刺激により親水性/疎水性相変化を示すことが知られている。

一方これまで抗がん剤において選択的な薬理効果の向上のために、バリアーを越え作用部位へ送達させる高度な制御システムと適切な薬物放出制御機構を備えた多様な機能を有するキャリアの開発が多くなされてきた。そのキャリアのひとつとしてリポソームが挙げられ、DDS の薬物担体として広く利用されている。近年では、リポソーム表面へ PEG（ポリエチレングリコール）鎖を修飾し水和性を増すことにより、オプソニン効果の減少、血中滞留性の増加や RES（細胞内皮系）を回避するような PEG 修飾リポソームが汎用されている。我々は、環境応答性高分子を薬物キャリアであるリポソームに応用することにより、パッシブターゲティング機能に加えて、標的部位において物理化学的刺激に応答した薬物放出制御が可能なキャリアの開発を目指している。本研究では、合成した高分子を膜融合性の脂質に化学修飾し、機能性リポソームを作製し、温度による抗がん剤カンプトテシンの放出制御を検討した。

2. 実験方法

機能性リポソームの作製：モノマー（NIPAAm）と疎水性モノマー butylmethacrylate (BMA) を共重合させたコポリマーを活性エステル化法によりスクシニル化し、リポソーム膜構成成分である DOPE に結合させてリポソーム膜を作製した。リポソーム膜に、CPT-11（イリノテカン）を加え超音波法により機能性リポソームを作製した。

血清中での放出実験：5℃及び 40℃において、ポリマー修飾の有無による血清中での放出率への影響について検討した。一定時間後の溶液をサンプリングし、除タンパク後、HPLC にて分析を行った。分析条件として、ODS カラムを用い、移動相には 75mM 酢酸アンモニウム：アセトニトリル=75:25 を用いて 40℃、1 mL/min で分析を行った。

血清中における安定性の検討：機能性リポソーム作製後、リポソーム溶液：血清=1：1 で混合し、その溶液の 10℃、450nm における透過率を測定した。

3. 結果・考察

PNIPAAm 共重合体修飾リポソームは高分子の相転移温度より高温である 40℃において 100%近い放出が得られた。これは、導入されたポリマーが高温において疎水性となり凝集したため、リポソームの脂質膜が不安定となった結果であると考えられる。一方で低温である 5℃においては、安定なりポソームが形成されるため、ほとんど放出がみられなかった。したがって、機能性リポソームからの薬物放出は、導入した高分子の性質に基づき、温度による影響を受けることが明らかとなった。血清中においても、温度による放出制御が可能であることが確認された。また、血清中において PNIPAAm 共重合体修飾リポソームでは吸光度の変動が小さかったためポリマーにより血清中で安定となることが確認された。このことから機能性リポソームの DDS への有用性が示唆された。

4. 参考文献

- 1) H.kanazawa, K.Yamamoto, Y.matsushima, N.Takai, A.Kikuchi, Y.Sakurai, and T.Okano, *Anal. Chem.* 68 (1996) 100-105
- 2) H.D.Han, B.C.Shin, and H.S.Choi, *Eur.J.Pharm.Biopharm.* 62 (2006) 110-116