

29-0009 W129-8

PEG 修飾リポソームの膜透過機構に関する研究(5)

○橋崎 要¹, 田口 博之¹, 伊藤 智佳², 酒井 秀樹³, 阿部 正彦³, 齋藤 好廣¹, 小川 尚武¹ (¹日本大薬,²日本油脂・DDS 事業開発部,³東京理大理工)

【目的】リポソームからの薬物の膜透過性は製剤設計をする上で非常に重要なファクターであり、二分子膜の物理化学的性質と密接に関連している。本研究では、PEG 修飾リポソームの膜透過機構の解明を目的とし、リポソームの膜透過性に及ぼす PEG 分子量および添加量、さらには血清タンパク質の影響について検討した。

【方法】PEG 修飾リポソームの調製は、DPPC, DSPE-PEG_n (n=PEG 分子量; 1000, 2000, 3000, 5000) を用いてエクストルージョン法により行った。リポソーム二分子膜の物性評価は、示差走査熱量測定、電子顕微鏡観察、蛍光偏光度測定により行った。膜透過性はカルボキシフルオレセイン (CF) を用い、透過の速度定数 L (h^{-1}) から評価した。さらに、CF の膜透過性に及ぼす血清タンパク質の影響をウシ胎児血清 (FBS) を用いて調べた。

【結果および考察】PEG 脂質の添加はリポソームからの CF の膜透過性を促進するものと思われたが、ゲル状態 (30°C, 37°C) および液晶状態 (50°C) のいずれにおいても PEG 脂質の添加量の増加に伴い CF の膜透過性は減少した (DSPE-PEG1000 含有リポソームの 50°C の結果を除く)。さらに、PEG 分子量が 2000 以上の PEG 修飾リポソームの場合、CF の膜透過性は PEG 分子量の違いに影響されないこともわかった。

血清中でのリポソームからの CF の膜透過性は、二分子膜のゲル-液晶相転移温度付近で急激に増大した。また、分子量が 2000 の PEG 修飾リポソームで最も CF の膜透過性は低下し、PEG 脂質のモル分率が 0.060 以上では添加量による違いはほとんど認められなかった。