

機能性高分子修飾リポソームによる薬物放出制御

○石川 真¹, 坂本 千賀子¹, 綾野 絵理¹, 金澤 秀子¹, 檜垣 恵², 岡野 光夫³
(¹慶應大薬, ²慈恵医大・DDS研, ³女子医大・先端生命研)

【目的】現代社会では平均寿命の延長に伴ってがん罹患患者数, 死亡数共に増加の一途を辿っている. また, がんに対して効果の高い新規化合物が副作用等の問題によって実用化に至らないケースも存在する. このような問題点の解決策の一つに DDS がある. 我々はこれまで温度応答性高分子である *N*-isopropylacrylamide (NIPAAm) を修飾した固体表面が温度によって親水/疎水変化を起こすことを報告している. 今回, リポソーム表面に温度応答性高分子を修飾し温度により薬物放出性や細胞との相互作用が制御可能なキャリアの作製を検討した.

【実験】NIPAAm にイオン交換基を共重合させ, 体温よりも高い下限臨界溶解温度 (LCST) をもつ温度応答性高分子を分子設計した. リポソームの脂質には, Phosphatidylcholine, Dioleoylphosphatidylethanolamine を用いた. 温度応答性高分子を安定にリポソーム膜に修飾するために脂質に結合させリポソームへ導入した. また *in vitro* 細胞毒性試験には Caco-2 大腸癌細胞, HEK293 腎臓癌細胞を用いた.

【結果・考察】温度応答性高分子をリポソーム表面に修飾することで, LCST を境に表面特性が変化し, 内封した薬物を迅速に放出することを確認した. さらに塩酸イリノテカンを用いて *in vitro* 細胞毒性試験を行った結果, 37°C では殺細胞効果が見られないが, LCST 以上である 42°C にすることによって CPT-11 と同等の殺細胞効果が得られた. また, ローダミンを内封したリポソームによって細胞取り込み実験を行った結果, LCST 以上では細胞質内へのローダミンの取り込みが見られ, LCST 以下では取り込みが見られないことも確認された.

以上の結果から, 温度応答性高分子修飾リポソームは温度によって細胞への取り込み, 薬物放出制御が可能なキャリアであることが示唆された.