

siRNA 送達のための経皮投与用リポソーム製剤の開発

○伊達 正剛<sup>1</sup>, 服部 喜之<sup>1</sup>, 米谷 芳枝<sup>1</sup>(<sup>1</sup>星薬大・医薬研)

【目的】 siRNA は水溶性の高分子であるため、siRNA の経皮送達において最外層の角質層が障壁となっている。本研究では、siRNA を効率よく皮下深部に送達するために、界面活性剤を添加したリポソーム製剤を調製し、siRNA のマウス皮下深部への送達性ならびに siRNA による遺伝子発現抑制効果を評価した。

【方法】 リポソーム製剤は、正電荷脂質 DOTAP に界面活性剤であるコール酸ナトリウムまたは Tween 80 を 5~20% (w/w) 添加した組成で調製した。皮膚浸透性は、ローダミン標識リポソームと FITC 標識 siRNA を用いて調製したリポプレックスの懸濁液を、ヘアレスマウスの皮膚に固定した O-ring 状のセルの中に投与し、6 時間後に皮膚を摘出した。また、遺伝子発現抑制効果は、GFP siRNA を用いて調製したリポプレックスの懸濁液を、GFP 発現トランスジェニックマウスの皮膚に固定したセルの中に投与し、6 時間後にセルを取り除き、投与開始から 48 時間後に皮膚を摘出した。摘出後の皮膚の凍結切片を作製し、蛍光顕微鏡で観察した。

【結果および考察】 15%のコール酸ナトリウムを添加したリポソーム製剤 (C15) と 5%の Tween 80 を添加したリポソーム製剤 (T5) は、角質層を siRNA と共に透過したが、T5の方が siRNA を皮下深部まで浸透させた。さらに、T5 を用いて GFP siRNA を GFP 発現トランスジェニックマウスに経皮投与したところ、真皮領域の GFP の蛍光を消失させた。一方、単独で GFP siRNA 溶液を投与した場合においては、GFP の蛍光の消失は観察されなかった。以上の結果から、経皮投与のための siRNA 送達用リポソームの皮膚浸透性は、界面活性剤の種類とその添加量に大きな影響を受け、特に 5%の Tween 80 添加工リポソームが、siRNA の皮膚浸透性を高めることが明らかとなった。