

Trf 修飾核酸内封リポソーム点眼剤の凍結乾燥法による粉末化と後眼部送達性
○高島 由季¹, 土屋 智裕¹, 白崎 ゆり¹, 金沢 貴憲¹, Tatu LAJUNEN^{1,2},
岡田 弘晃¹, Arto URTTI²(¹東京薬大薬, ²ヘルシンキ大)

【目的】一般に、網膜などの後眼部への薬物送達は、血液網膜関門の存在により制限され、点眼や全身循環血流を介する送達効率は極めて低いことが知られている。我々は、これまでに、網膜標的化リガンドとしてトランスフェリン (Trf) を修飾したリポソームが、点眼投与によって後眼部へ送達され、網膜近傍に局在し、遺伝子を発現することを報告している。本研究では、後眼部への送達効率および核酸機能を損なうことなく、単回点眼量を調節可能な核酸封入リポソーム点眼剤の粉末化を試みた。

【方法】構成脂質として DOPE、CHEMS、DSPE-PEG2000 を用い、界面活性剤除去法によって、モデル核酸 (pCMV-EGFP) とポリエチレンイミン (PEI) の複合体を内封したリポソームを調製した。凍結保護剤として、グルコース、スクロース、トレハロースを用い、異なる添加濃度でリポソーム溶液を凍結乾燥し粉末化した。また、Trf-PEG-DSPE ミセルを用いて Trf をリポソームにポストインサージョンし、Trf 修飾核酸内封リポソームを得た。凍結乾燥前後のリポソームについて、粒子径、核酸内封率などの物性を評価した。さらに、リポソーム粉末を腹水した後、ラットに点眼し、後眼部への送達性および遺伝子発現性を共焦点レーザー顕微鏡で評価した。

【結果】凍結保護剤としてスクロースを添加することで、凍結時に生じうる粒子径の増大と核酸内封率の減少を抑制可能であることを確認した。また、ラットへの点眼 48 時間後、Trf 修飾リポソーム点眼群においてのみ、網膜近傍で遺伝子発現が観察され、粉末化による後眼部への送達性低下などの機能損失への影響は小さいことが示された。