

奥 直人 (Naoto OKU)

静岡県立大学薬学部 (School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

脂質膜小胞リポソームは生体適合性や利便性が高く、薬物キャリアとして薬物送達システム DDS への応用研究が早くから始まった。1970年代から80年代にかけては、リポソーム DDS の基盤形成がなされた時期であり、演者もリポソームの製造法、保持効率や透過性の測定法、凍結融解時の脂質膜変化、血中滞留性リポソームの開発等を行った。リポソーム DDS はベンチャー企業の台頭と相まって発展し、特に抗がん剤の様に副作用の強い薬剤への適用が盛んに行われてきた。本講演ではリポソームの標的化 DDS、核酸医薬や脳虚血性疾患治療への応用など、これまで行ってきたリポソーム DDS 研究の一端、および最近の研究成果などについて述べさせていただきます。

リポソームのがん治療への応用は、腫瘍新生血管を透過しEPR効果によりがん組織に集積するパッシブターゲティングから始まった。しかしながらより効率的にがん細胞を殺すためには画期的な技術革新が必要であると考え、腫瘍新生血管を標的とするDDSを考案し、新生血管を傷害することで腫瘍細胞を傷害する腫瘍新生血管傷害療法を開発した。本療法は抗がん剤のみならず、光線力学療法、核酸医薬品への応用など多岐に発展している。ところでDDS製剤研究では体内動態の解析が重要な因子となる。そこでリポソーム体内動態の非侵襲的リアルタイム解析をPETにより実現し、長期血中滞留性のサイズの違いと体内動態の関連等を明らかとした。さらに既に製剤化された脂質ナノ製剤を簡易にポジトロン標識する方法論を確立し、脳腫瘍イメージングや、虚血性疾患治療へのリポソームDDSの応用を始める端緒となったリポソームヘモグロビンの脳梗塞部位への浸透を明らかとした。また、遺伝子導入ベクターとしてのポリカチオン修飾リポソーム (PCL) や、small interfering RNA (siRNA) の全身投与を可能とするPCL-lipoplexの開発を行い、siRNA内封型の脂質ナノ粒子(LN)によるsiRNA送達にも成功している。

ところで虚血性疾患は、死因別死亡率の上位を占める重篤な疾患であり、脳梗塞は要介護第一位の脳血管疾患の約6割を占める。脳梗塞初期には組織プラスミノゲン活性化因子により、血栓溶解が可能であるが、治療可能時間等の制限から適用患者は5%程度にすぎない。演者らは脳梗塞治療用DDS製剤の開発研究に着手した。ラット脳虚血再灌流モデルを用いた検討から、虚血時に高分子が脳組織に移行することを明らかとした。そこで脳細胞保護効果を有するアジアロエリスロポエチン(AEPO)をリポソームに修飾し、ラット中大脳動脈を塞栓再灌流直後に投与したところ、AEPO リポソームが梗塞部位に集積し、脳細胞死を抑制することが明らかとなった。さらにこの治療によりラットの運動能低下が有意に改善された。現在、臨床応用を考慮して低分子の医薬品を用い、脳梗塞治療のためのリポソーム化医薬品を開発を進めている。本研究は、これまでDDS未踏であった脳梗塞治療へのDDS製剤の有効性を初めて明らかとしたものと考えている。

最後に、最近行っているノンインプリントナノ粒子について一言触れたい。これは疎水基や荷電基、糖鎖などを目的物質に適度に結合するように配合してポリマー化したナノ粒子が、標的分子に結合するもので、現在、VEGF 親和性ナノ粒子の開発に成功しつつある。またこのポリマーをリポソーム修飾に用いることにより、高い親和性と標的の中和活性を示し、薬物送達も可能なナノ粒子として発展させる予定である。