

# 21P-am03S

[4+2] 環化付加 Diels-Alder 反応を用いたリポソームの薬物放出制御法の開発  
○甘中 健登<sup>1</sup>, 佐野 紘平<sup>1</sup>, 萩森 政頼<sup>2</sup>, 山崎 俊栄<sup>1</sup>, 宗兼 将之<sup>1</sup>, 向 高弘<sup>1</sup> (<sup>1</sup>神戸薬大, <sup>2</sup>長崎大院医歯薬)

【背景・目的】リポソームは、生体適合性が高く、種々の薬物輸送キャリアとして利用されている。しかし、患部での薬効発現が十分ではない等、内包薬物の放出を制御することが困難であるという課題がある。本研究では、化学反応（テトラジンとノルボルネンによるクリックケミストリー）により膜構造の変化を誘導し、内包薬物の放出を制御しうる新たな DDS 製剤を開発することを目的とした。

【方法】2-Cyanopyridine と 5-amino-2-pyridinecarbonitrile を出発原料として両親媒性テトラジン誘導體（化合物 1）を合成し、リポソームの構成成分として用いた。リポソームは、化合物 1:1-palmitoyl-2-oleoyl-phosphatidylcholine (POPC) =1:4 で作製し (PTz-liposome)、<sup>111</sup>In-DTPA を内包させた。得られたリポソームの粒子径およびゼータ電位を測定した。また、2-norbornene との反応性は質量分析により評価した。次に <sup>111</sup>In 標識リポソームに 2-norbornene を添加し、セルロースアセテート膜電気泳動法により、内包薬物放出能を調べた。また、化学反応による膜の流動性の変化について、膜内部に導入した 6-decanoyl-2-dimethylaminonaphthalene の蛍光シグナル変化に基づき評価した。

【結果・考察】化合物 1 を収率 71% で合成した。PTz-liposome は粒子径約 76 nm、ゼータ電位約 -2 mV で得た。また、2-norbornene との反応溶液について質量分析を実施した結果、反応生成物の分子イオンピークを認めた。さらに、2-norbornene 添加直後に <sup>111</sup>In-DTPA の漏出を認め、これはリポソーム膜の流動性の変化に起因することが示唆された。以上より、PTz-liposome がノルボルネンとの化学反応を介した内包薬物放出を制御しうる新規 DDS 製剤となる可能性が示された。

