

イオン性薬剤をリポソームの中に濃縮

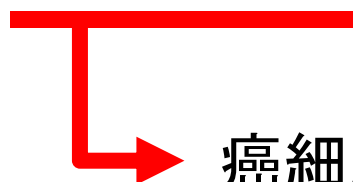


京都工芸繊維大学 分子化学系

准教授 吉田 裕美

ドラッグデリバリーにおける薬物のキャリア

リポソームやエキソソームなどの脂質二分子膜からなる小胞



癌細胞を標的とした薬物送達



薬物をリン脂質小胞に封入する必要がある



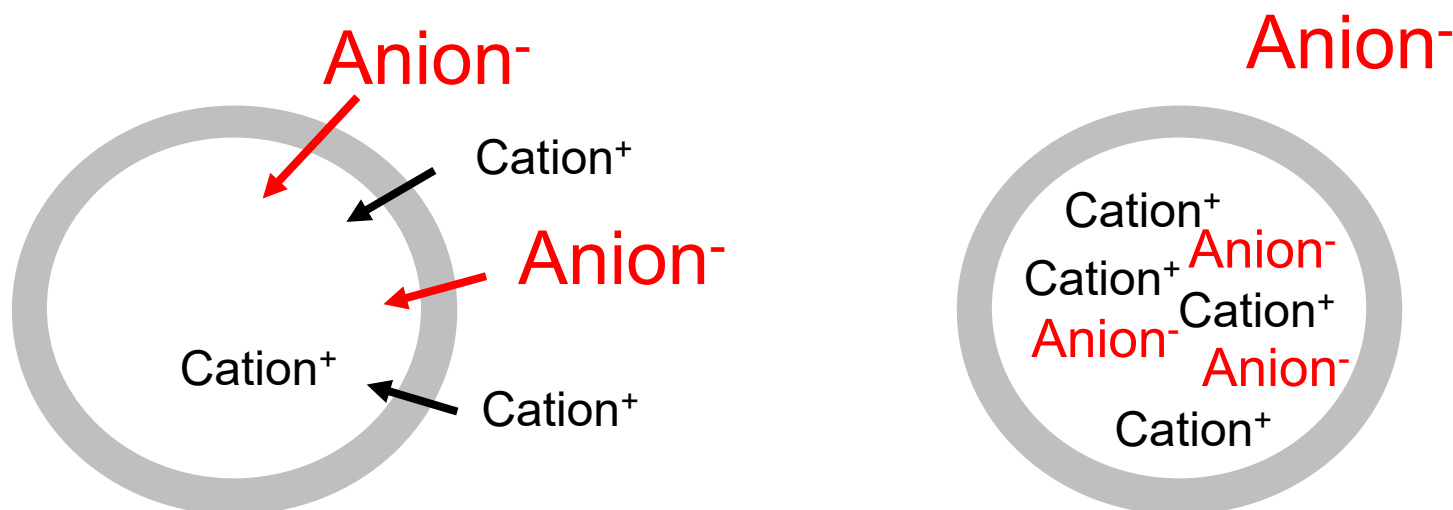
抗がん剤をはじめとする薬物の多くは塩基性

➡電荷を有したイオン

反対電荷を有する疎水性イオンを添加

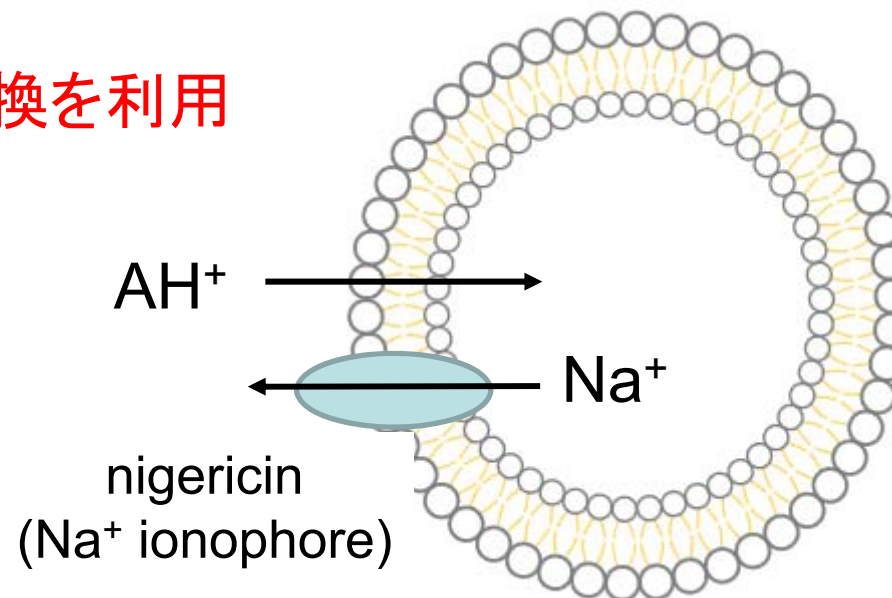


リン脂質小胞（ベシクル，エクソソーム，リポソーム，細胞など）に，
イオン性薬物を自己濃縮



従来技術とその問題点(1)

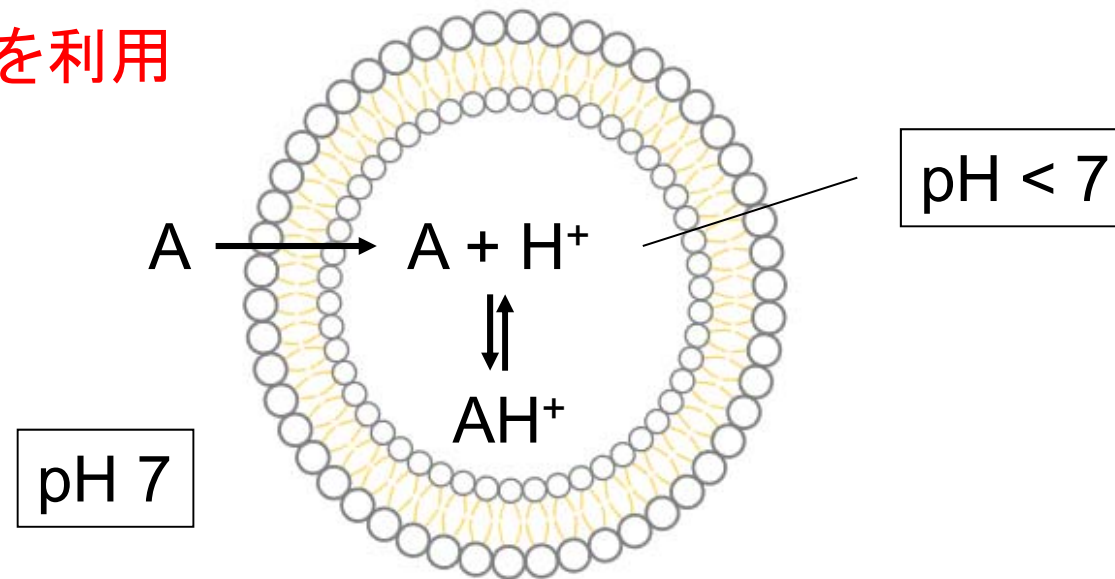
イオン交換を利用



- ✓ 小胞内外の組成を変えるため、リポソームの精製が必要
- ✓ イオノフォア(多くは有毒)を添加しなければならない
- ✓ 小胞からの放出を制御しにくい

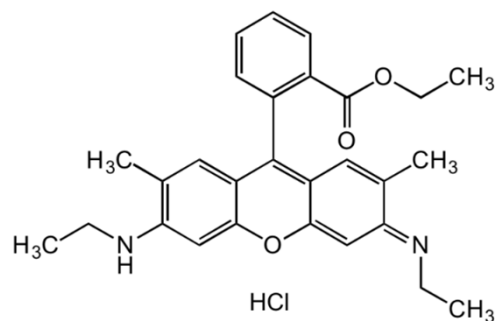
従来技術とその問題点(2)

pH 勾配を利用

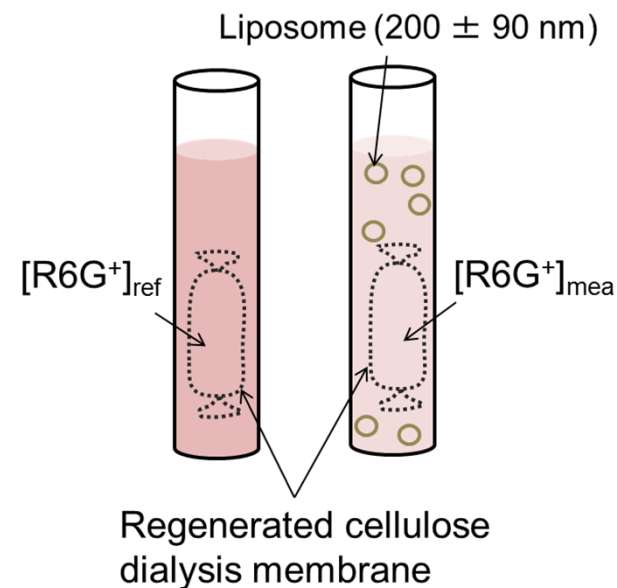
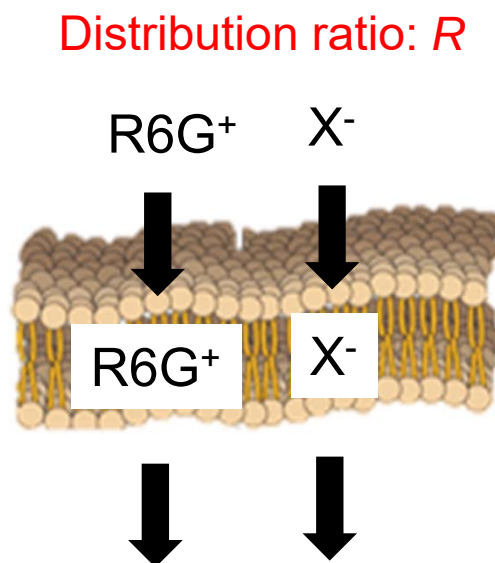


- ✓ 小胞内の薬剤を放出するためには、外部水相を酸性や塩基性にしなければならない
- ✓ 薬剤として弱酸や弱塩基しか使えない

イオン性分子は、反対電荷を有する対イオンをともなって 脂質二分子膜へ分配



R6G⁺: rhodamine 6G

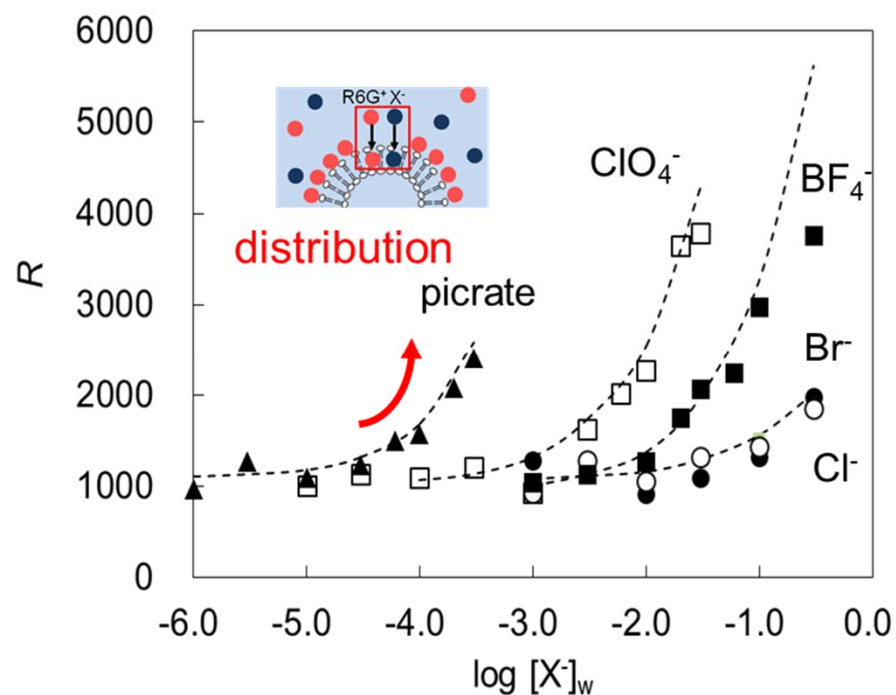
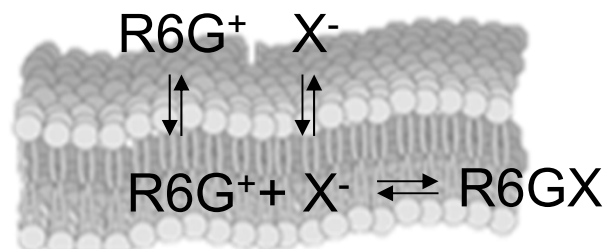


Langmuir, 32, (2016) 10678

分析化学, 67 (2018) 581

新技術の元となる過去の研究成果・技術 脂質二分子膜へのイオンの分配

Distribution ratio: R



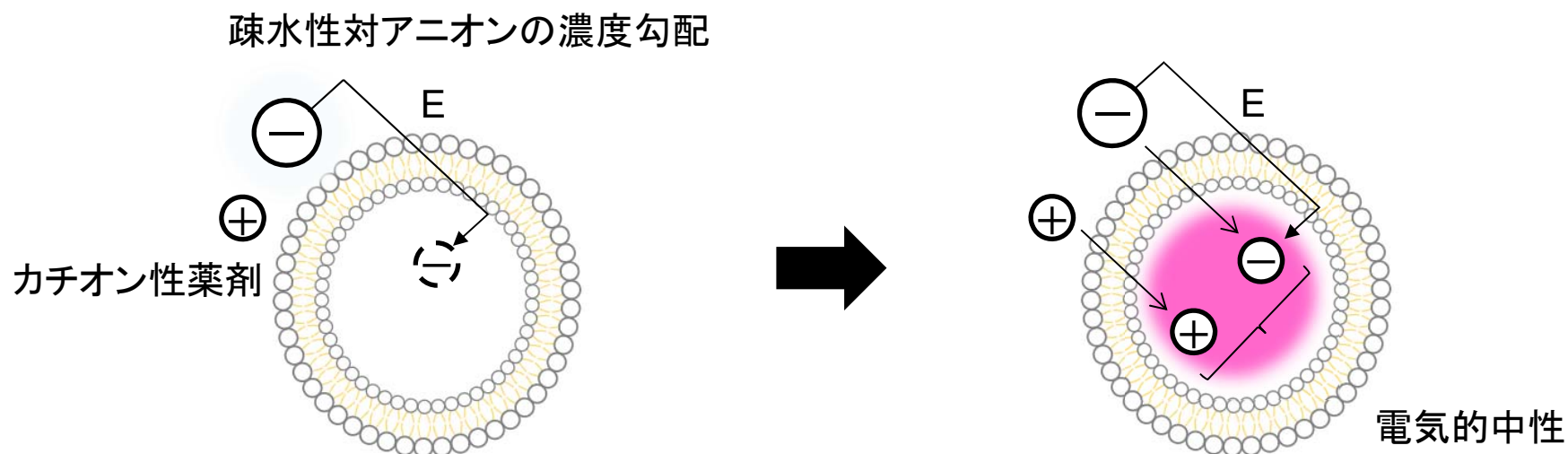
Equilibrium constants

X^-	$K_{ip} / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3$	K_D	$K_{ad} / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3$
Cl^-	N.D.	N.D.	16000
Br^-	2800	0.12	13000
BF_4^-	2300	1.4	11000
ClO_4^-	15000	3.0	13000
Pic^-	76000	40	14000

Langmuir, 32, (2016) 10678

分析化学, 67 (2018) 581

疎水性アニオン添加によるカチオンの濃縮



アニオンの濃度勾配と電気的中性則を利用した新規な濃縮法

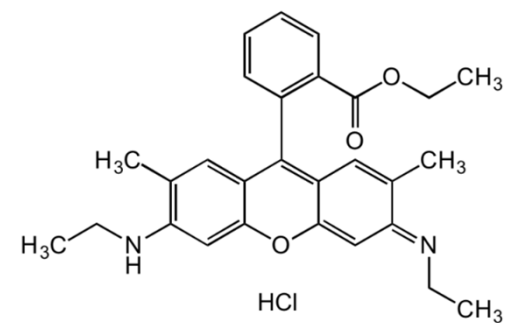
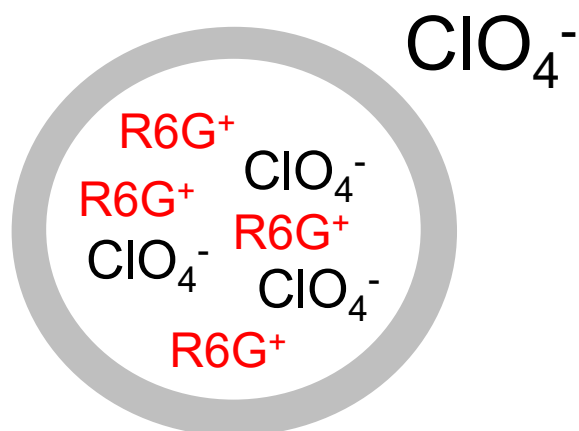
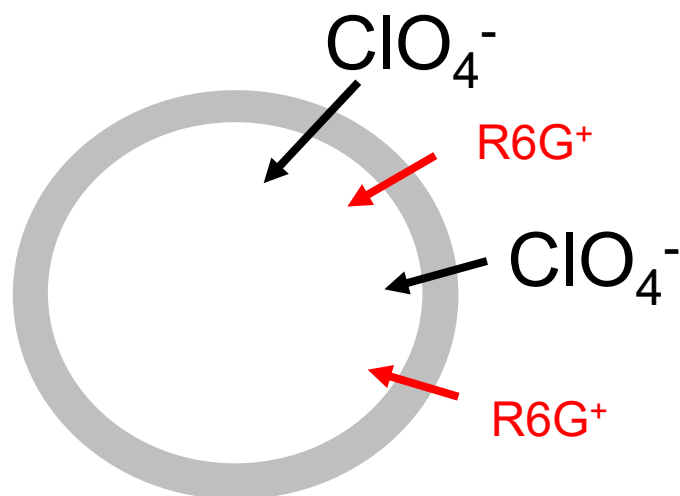
- ・小胞外部に疎水性アニオンを添加するのみ
- ・精製を必要としない

本発明の実現例 カチオン性蛍光試薬の濃縮

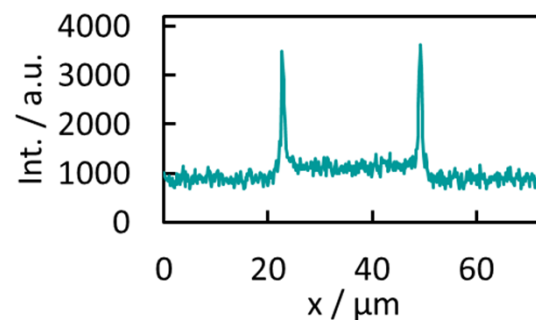
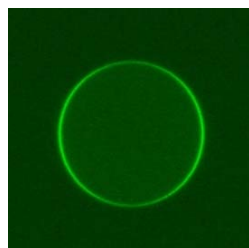


京都工芸繊維大学
KYOTO INSTITUTE OF TECHNOLOGY

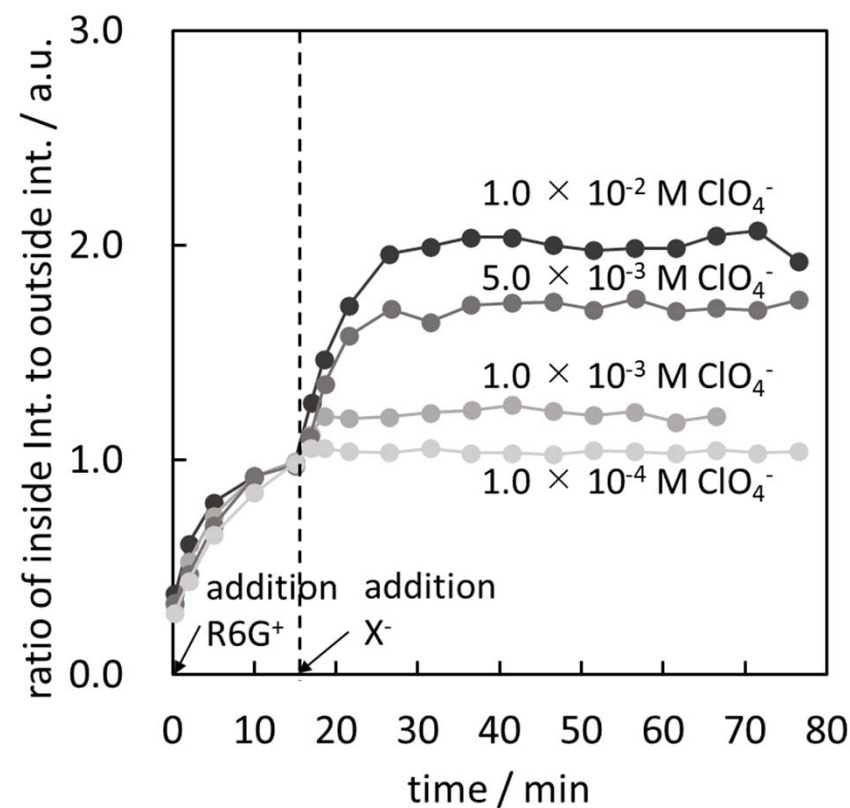
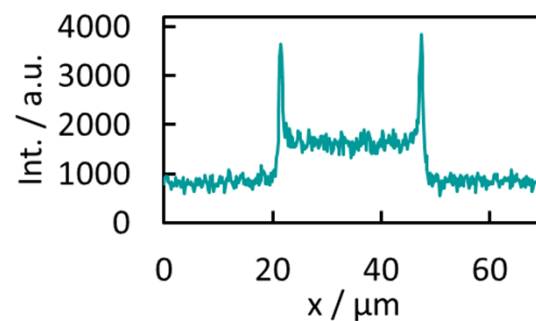
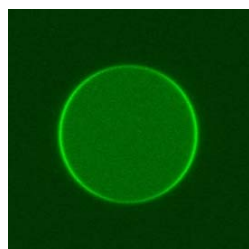
新技術説明会
New Technology Presentation Meetings



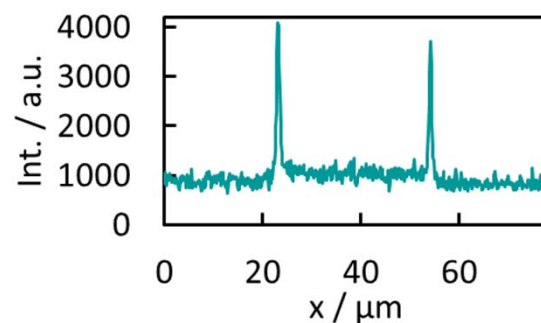
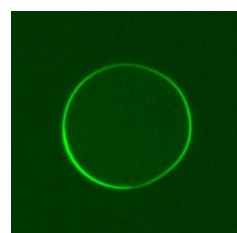
$1.0 \times 10^{-2} \text{ M ClO}_4^-$ 添加直後



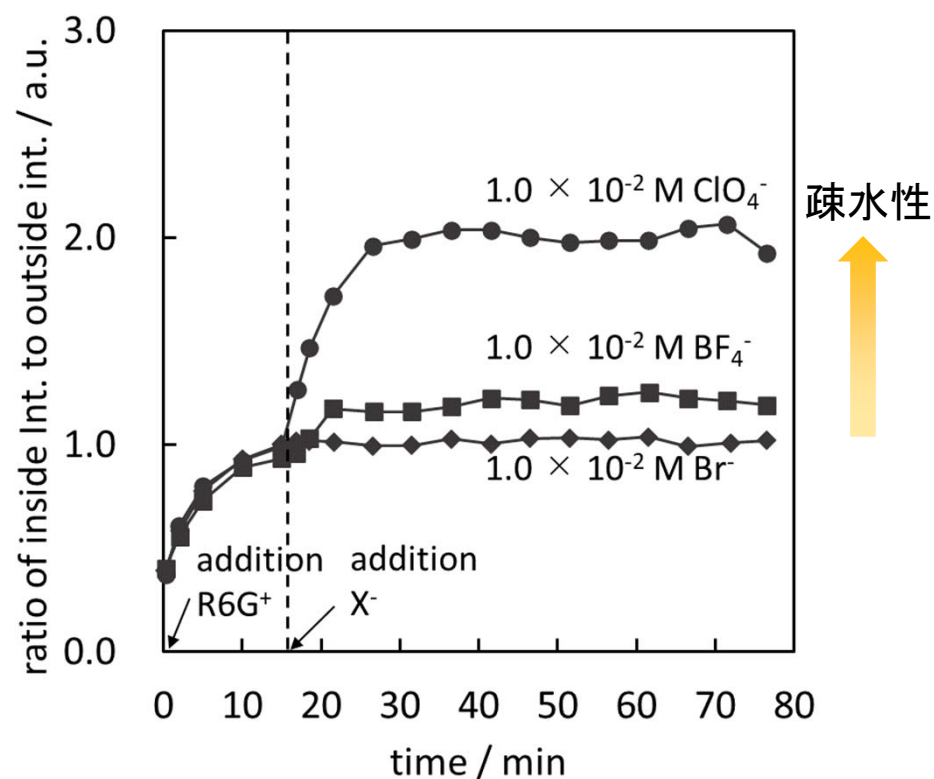
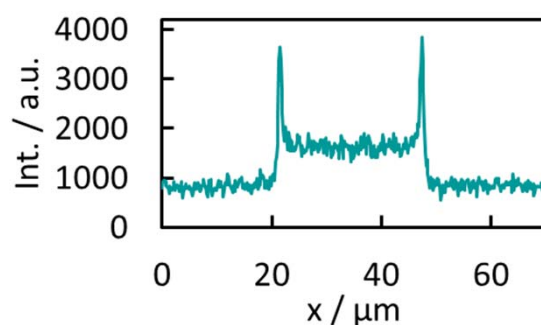
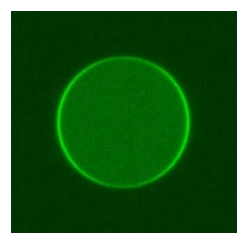
$1.0 \times 10^{-2} \text{ M ClO}_4^-$ 添加後 10 min



BF_4^- 添加後 15 min



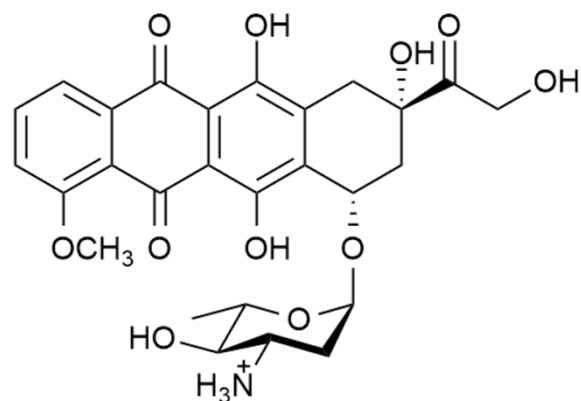
ClO_4^- 添加後 15 min



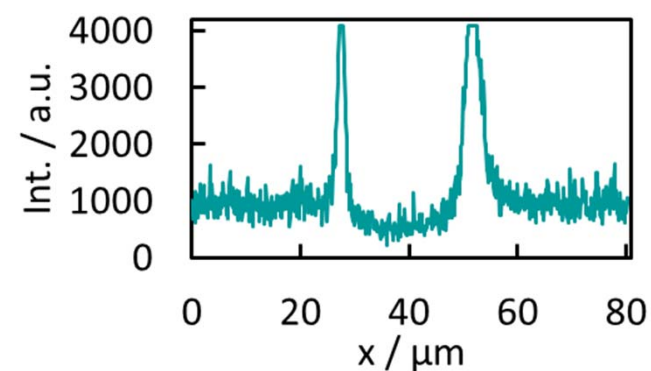
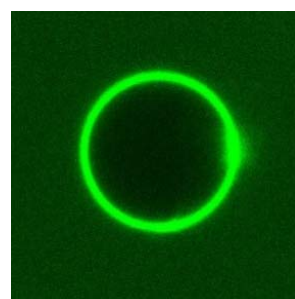
本発明の実現例 カチオン性抗がん剤の濃縮

Epi⁺ 添加後 15 min

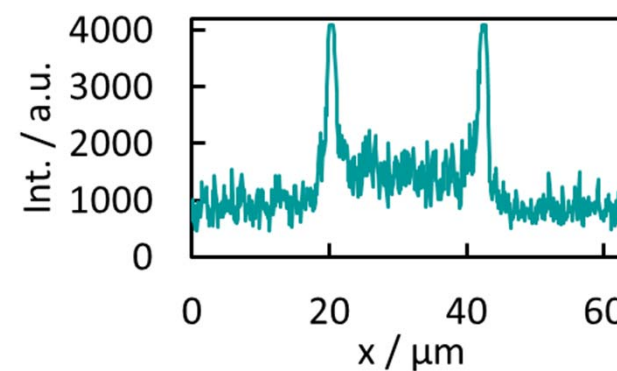
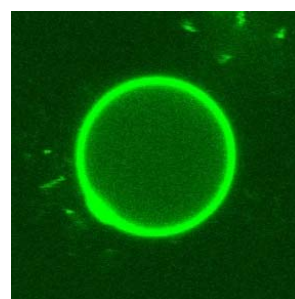
アントラサイクリン系
抗がん剤



Epirubicin (Epi⁺)

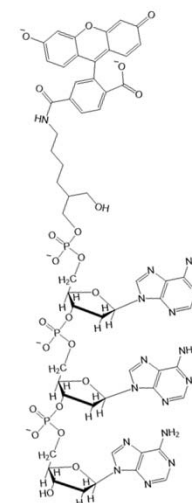
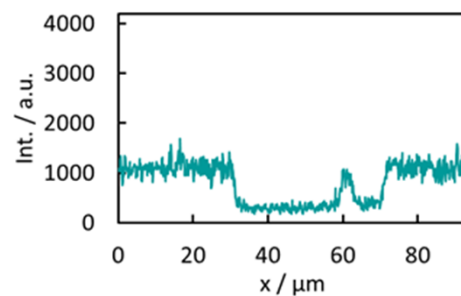
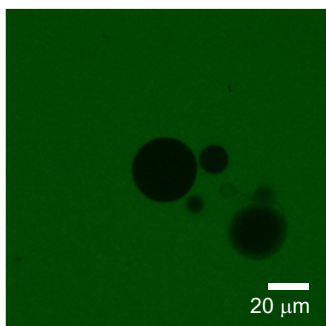


ClO₄⁻ 添加後 60 min



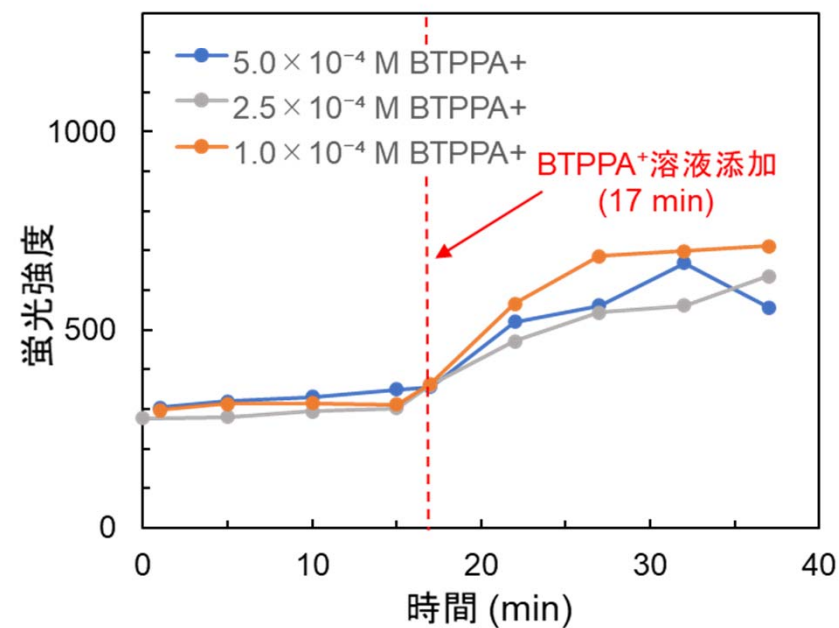
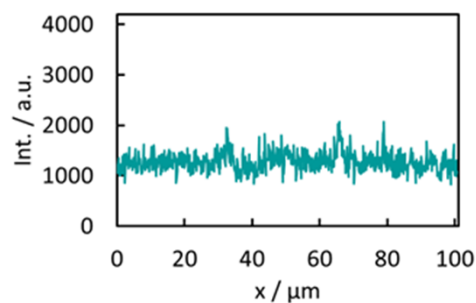
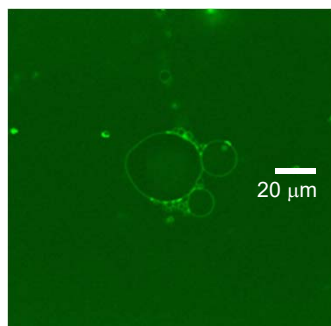
本発明の実現例 短いDNAのリポソーム透過

FAM-AAA⁵-添加15分後

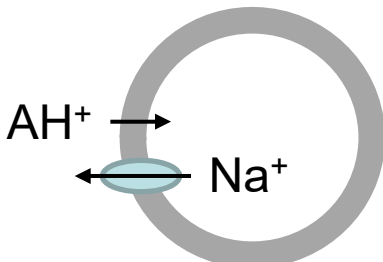
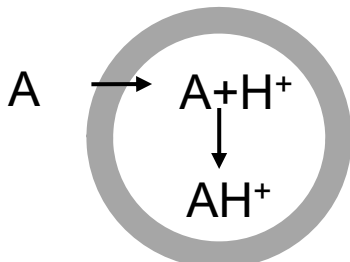
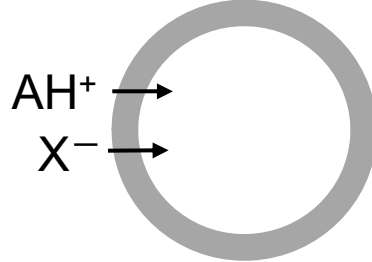


FAM-AAA⁵-

BTPPA⁺添加10分後



従来の技術との比較

	イオン交換法	pH 勾配法	本技術
			
リポソームの調整	要精製	精製不要	精製不要
イオノフォア添加	あり	なし	なし
濃縮対象	イオン全般	弱酸または弱塩基性	イオン全般
小胞からの放出	Na ⁺ の添加	酸性条件	X ⁻ の除去

- 薬物を封入したリポソーム製剤作成法
- 細胞内への高効率薬物投与法
- マイクロカプセルへの薬剤濃縮および放出法
- PFASなど有害有機イオンのマイクロカプセルを用いた濃縮・回収

- 添加する対イオンとして、生体適合性のある疎水性イオンを探索する.
- 光感受性分子，酵素反応基質などを対イオンとして用いることにより，利用価値のある場面で薬剤の放出を行う.

- 具体的なニーズがありましたらお教えてください
- リン脂質以外の小胞やマイクロカプセルへの応用も可能です。
- 生体適合性のあるイオン性分子や薬剤をお教えいただけると嬉しいです。

発明の名称:

イオン性化学種濃縮方法

- 出願番号: PCT/JP2021/017165
- 出願人: 国立大学法人京都工芸繊維大学
- 発明者: 吉田 裕美

お問い合わせ先

京都工芸繊維大学

産学公連携推進センター 知的財産戦略室
(研究推進・産学連携課 知的財産係)

tel. 075-724-7039 / fax. 075-724-7030

e-mail chizai@kit.ac.jp

<https://www.liaison.kit.ac.jp/index.php>