

講演番号：4A02a07

講演日時、会場：3月30日 10:05～ A校舎02会場

DDSを指向したシアリルルイスX修飾リポソームの合成と機能評価

Synthesis and Evaluation of Novel Sialyl Lewis X-coated Liposomes as Drug Carrier for DDS

○植木 章晴^{1,2}、ウンガ ヨハン³、樋口 ゆり子³、川上 茂³、安藤 弘宗^{1,2}、石田 秀治¹、山下 富義³、橋田 充^{2,3}、木曾 真^{1,2} (1 岐阜大・応用生物、2 京都大・iCeMS、3 京都大・薬)

○Akiharu UEKI^{1,2}, Johan UNGA³, Yuriko HIGUCHI³, Shigeru KAWAKAMI³, Hiromune ANDO^{1,2}, Hideharu ISHIDA¹, Fumiyoshi YAMASHITA³, Mitsuru HASHIDA^{2,3}, Makoto KISO^{1,2} (1Gifu Univ., 2iCeMS, 3Kyoto Univ.)

【目的】薬物輸送システム (DDS) は標的とする臓器および細胞へ特異的に薬物を送達することが可能であり、その中でもがん及び肝炎などの難治性の疾病に対する治療法として非常に有用な手法の一つである。近年、我々のグループでは糖鎖修飾リポソームを利用するDDS法の開発を行っており、肝細胞表面上の各種糖受容体を標的とする選択的な取り込み作用及び薬物送達の機能評価を行ってきた。¹⁾ また、マイクロバブルへの超音波照射により引き起こされるバブル崩壊 (キャビテーション) を利用した、目的組織にのみ低侵襲的な薬剤送達を可能にする超音波応答性ナノバブルリポソーム²⁾への応用にも取り組んでいる。今回我々は、炎症性サイトカインにより血管内皮細胞上に発現誘導されるE-セレクトインを標的分子とした、新たなDDS法の開発に着手した。E-セレクトイン (CD62E) は炎症部位やがん組織周辺の血管内皮細胞に発現し、白血球のローリング作用と呼ばれる血管細胞上への接着と脱離に関与することが知られている。その特異的リガンドはシアリルルイスX (sLe^x) 糖鎖エピトープであることが明らかとなっている。そこでシアリルルイスX糖鎖を表面に有する糖鎖修飾リポソームの開発により、がん組織及び炎症部位への薬剤送達が可能となり、新たな治療法を確立できると考えた。本研究では細胞内への効率的な薬剤送達が期待できるナノバブルリポソームを指向した、標的認識部位として機能しうる新規シアリルルイスX修飾リン脂質の合成、糖鎖修飾リポソームの調製、及び炎症モデルにおける糖鎖修飾リポソームのE-セレクトインに対する特異的結合能の評価を行った。

【方法】シアリルガラクトース、グルコサミン、及びフコースを順次結合し、シアリルルイスXエピトープ4糖を合成した。続くリンカー導入、カップリング反応により sLe^x-PEG-DSPE の合成を達成した。さらに、これを用いて蛍光標識を導入したリポソームを調製しその結合能を評価した。未処理のHUVEC細胞に sLe^x-修飾リポソームを投与したところ特異的な結合は殆ど見られなかったのに対し、TNF- α 及びIL-1 β で処理した細胞では糖脂質の含有量に依存して結合量が増加することが明らかとなった。この結果から sLe^x-修飾リポソームは炎症性サイトカインにより発現した E-セレクトインに対し特異的結合能を有していることが示唆された。

1) Un, K.; Hashida, M.; Kawakami, S.; Kiso, M.; Ueki, A.; Ando, H.; *PCT Int. Appl.* **2013**, WO2013035757.

2) Maruyama, K. *et al.* *YAKUGAKU ZASSHI*, **2007**, 127, 781-787.; Negishi, Y. *et al.* *YAKUGAKU ZASSHI*, **2010**, 130, 1489-1496.

glycolipid, glyco-coated liposomes, sialyl Lewis X epitope