

医薬品の製剤化に用いられるリン脂質分子集合体

川上 亘作*†

*物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 茨城県つくば市並木1-1 (〒305-0044)

† Corresponding Author, E-mail: kawakami.kohsaku@nims.go.jp

(2015年12月24日受付, 2016年1月19日受理)

要 旨

生体膜の構成主成分であるリン脂質は、親水基と疎水鎖からなる両親媒性構造を有しており、水性媒体中では二分子膜を形成して安定化される。その生体安全性から医薬品や化粧品の添加剤として広く利用されており、とくに閉鎖小胞体であるリポソームは代表的DDS (Drug Delivery System) 担体である。中でも注射剤担体としての実用化が進んでおり、腫瘍組織へ自発的に集積する性質がとくに重宝される。また非ウイルス性担体として、遺伝子治療への利用に対する期待も大きい。本稿では薬物投与に利用されるリン脂質分子集合体について、実用化が進んでいるリポソームを中心に、エマルション、多孔性レシチン粒子等を含めて紹介する。

キーワード：リン脂質、脂質二分子膜、リポソーム、エマルション、多孔性レシチン粒子

1. はじめに

医薬品化合物の体内動態を時空間制御することによってその活性を最大限に利用し、かつ副作用を軽減すべく、DDS (Drug Delivery System) の技術開発が広く行われている。またDDSは、患者にとっての薬物治療における利便性向上や負担軽減の役割も担う。DDSには薬物担体が利用されることが多いが、その中でもリン脂質が形成する分子集合体が果たす役割は大きい。薬物担体には機能のみでなくきわめて高い安全性が要求されるが、その点において生体膜成分由来のリン脂質を利用した分子集合体は魅力的であり、さらにリン脂質は構造修飾も容易である。とくにリン脂質が構成する閉鎖小胞体であるリポソームは多くの長所を兼ね備えており、DDS担体の代表格として利用されてきた。主要なリン脂質は、医薬品、化粧品の添加物としてすでにFDA (米国食品医薬品局) や厚生労働省から認可を受けていることも、大きな利点である。以下、医薬品の製剤化に用いられるリン脂質分子集合体について、リポソームを中心に解説する。

2. 脂質二分子膜

生体膜の主成分であるリン脂質は、リン酸を含む親水基と疎水鎖からなる両親媒性構造を有している。多くのリン脂質は二本の疎水鎖をもち、臨界充填パラメータは1に近い¹⁾、水性環境中では脂質二分子膜として会合し、生体において二分

子膜は隔離膜として機能している。疎水鎖を二本有するリン脂質の場合、水性媒体への溶解度は一般的な界面活性剤と比べて遥かに低く、ほとんど単量体としては存在できない。一般的なミセル形成性脂質の臨界ミセル濃度が $10^{-2} \sim 10^{-5}$ M程度であるのに対し、二分子膜を形成する脂質の臨界ミセル濃度は $10^{-6} \sim 10^{-10}$ Mである¹⁾。

水性媒体中で形成されている脂質二分子膜の疎水鎖には固体状態から液体状態への相転移温度が存在し、親水基を含めた系全体では、それぞれゲル状態、液晶状態と呼ばれる。この相転移温度を境に、膜の流動性、物質の透過性などの性質が大きく変化する。表-1に示すとおり、生体膜中に多く存在する不飽和脂質の相転移温度は氷点下であるため、生体膜は高い流動性をもつ。飽和脂質の相転移温度は、一般に室温より高い。ゲル・液晶相転移現象は高感度示差走査熱量測定 (DSC) 装置で観察するのが一般的であり、得られる結果と分子配列の模式図を、ジバルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) を例に図-1に示す。まず主転移より少し低い36°Cで、前転移吸熱ピークが観察される²⁾。この転移においては疎水鎖の固体状態は維持されるが、親水基間の相互作用に変化が生じて脂質二分子膜は波状構造となる。そして41°Cで、疎水鎖が融解する主転移が大きな吸熱ピークとして観察される。生体膜に多量に存在す

表-1 各種リン脂質のゲル/液晶相転移温度 (主転移温度, °C)¹⁾

疎水鎖	PC	PG	PS	PE
飽和鎖				
ジラウロイル (C12)	-2	0	13	30
ジミリストイル (C14)	23	24	36	49
ジバルミトイル (C16)	41	41	52	64
ジステアロイル (C18)	55	55	68	74
不飽和鎖				
ジオレオイル (C18)	-22	-18	-7	-16

PC: ホスファチジルコリン, PG: ホスファチジルグリセロール, PS: ホスファチジルセリン, PE: ホスファチジルエタノールアミン



〔氏名〕 かわかみ こうさく
 〔現職〕 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点
 〔趣味〕 スポーツ全般、ガーデニング
 〔経歴〕 1994年京都大学工学研究科修了、塩野義製薬(株)、万有製薬(株)勤務を経て2006年より現職。工学博士 (京都大学)。