

【目的】 肺線維症は予後不良の疾患であり、有効性が明らかに証明された治療法が少ない。近年開発が進む核酸医薬は既存の薬剤とは大きく異なった機序で効果を示す化合物であり、肺線維症についても高い有用性が期待されている。一方で、核酸医薬を単独で生体内へ投与しても細胞内へ取り込まれず、酵素分解や腎排泄によって速やかに生体内から消失し、十分な効果が得られない。本研究では、肺線維症治療への応用を目的として肺に効率的に核酸医薬を送達することができる肺指向型リポポリプレックスの開発を行った。

【方法】 肺指向型リポポリプレックスは pDNA にカチオン性高分子とカチオン性脂質、アニオン性脂質である N-lauroylsarcosine (LS) を添加することで調製した。カチオン性高分子には polyethylenimine (PEI) や poly-L-lysine (PLL)、poly-L-arginine (PLA)、dendrigrapt-poly-L-lysine (DGL) を、カチオン性脂質には 1,2-dioleoyloxy-3-trimethylammonium propane (DOTMA)、1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane (DOTAP)、 3β -[N-(N',N'-dimethylaminoethane)-carbamoyl] cholesterol (DC-Chol) を用いた。調製した肺指向型リポポリプレックスの粒子径や表面電荷を測定し、ヒト肺癌細胞株である A549 細胞を用いて細胞内取り込みメカニズムを評価した。また、実験動物に肺指向型リポポリプレックスを静脈内投与し、肺における遺伝子導入効果を測定した。

【結果】 調製された肺指向型リポポリプレックスは、粒子径が約 180~200 nm のカチオン性の微粒子であった。培養細胞における肺指向型リポポリプレックスの取り込みメカニズムを評価したところ、肺指向型リポポリプレックスが細胞内へエンドサイトーシスによって取り込まれていることが示唆された。次に、肺指向型リポポリプレックスの構成成分のうち、カチオン性高分子とカチオン性脂質の最適化を行った。その結果、pDNA と DGL、DOTMA、LS を用いた肺指向型リポポリプレックスが最適であると判断した。

肺指向型リポポリプレックスの調製

