Osaka University Knowledge Archive

Title	殖抑制システムの分子設細胞内動態制御による選択的癌増計
Author(s)	原島, 秀吉
Citation	癌と人. 2001, 28, p. 29-30
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23815
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

殖抑制システムの分子設細胞内動態制御による選択的癌増計

原　島　秀　吉*

薬物送達システム（Drug Delivery System: ＤＤＳ）の概念が生まれて30年が経過し，薬物の体内動態をより有効に制御するための様々な手法が開発されてきた．いわゆる吸収・分布・代謝・排泄などの薬物の体内動態を支配している主要な過程における薬物の動きを制御することにより，より有効で副作用の少ない投与方法の開発が可能となってきた．この間，薬物の体内動態に関する研究も急速に進行し，組織レベルの解析に基づいた理論体系もほぼ完成したといえよう．21世紀のＤＤＳに課された命題として，高分子の細胞内動態制御法の開発は最も魅力的な研究課題の一つであろう(1)．高分子を細胞内標的部位（例えば細胞質や核など）へ選択的に送達する技術を開発するためには，体内動態の制御は勿論，細胞膜を突破してもなお数多くのバリアーを越えなければ作用部位へ到達することができないことが多々あり，高度な制御システムの構築が不可欠となる．一見単純と思われるウイルスのような遺伝子送達キャリアーにおいても，非常に巧みな動態制御システムであることが明らかになりつつある．

高分子を細胞内へ導入する場合，最初の関門となるのは細胞膜である．リポソームをキャリアーとして高分子の細胞膜突破を効率的に行うためには，細胞膜との直接膜融合か，エンドサイトーシスの経路が主要な導入経路と考えられている．細胞選択的な導入が必要な場合にはレセプターを介したエンドサイトーシス(RME: receptor-mediated endocytosis) が優れている．例えば，肝実質細胞を標的細胞とする場合には，ガラクトース修飾することにより，また，クッパー細胞を標的とする場合にはマンノース修飾することにより細胞選択的な送達が可能と考えられてきた．しかしながら，我々の研究により，in vivoにおいては，リポソームにこのような表面修飾をすると補体系の活性化を誘起して，補体レセプターを介してマクロファージに取り込まれてしまうという可能性を十分考慮しなければならないことが明らかとなった(2)．癌組織を標的とする場合は，ポリエチレングリコールなどで表面修飾を行い，血中滞留性にして，正常組織と腫瘍組織の毛細血管の特性の差を利用して，徐々に腫瘍組織へ送達させることが可能であり，さらに腫瘍細胞内へ取り込ませるためには，ポリエチレングリコールの先端にトランスフェリンや抗体などの標的リガンドを結合させ，ＲＭＥにより取り込ませることも可能である．

エンドサイトーシスを介して高分子を細胞内

に導入すると，高分子はエンドソーム膜内に存在し，細胞外へリサイクルしたり他のエンドソームやライソゾームと融合したりするが，膜外へ脱出するルートについてはほとんど知られていない．インフルエンザウイルスやアデノウイルスはエンドサイトーシスにより細胞内に進入し，エンドソーム内の酸性pH（～5.0）を利用して膜融合，あるいはエンドソーム膜の崩壊を起こすことにより，細胞質中への放出を行っている．Dioleoylphosphatidyl ethanolamine（DOPE）という脂質は，pHが7のときには安定な脂質二重層を形成しているが，pHが5～6の領域でヘキサゴナル-II構造をとり，急激な不安定化が起こるので，DOPEを基剤としてpH-感受性リポソームを調製することができる．このpH-感受性リポソームは，エンドサイトーシスで細胞内に取り込まれたのち，エンドソーム膜と融合して，封入した高分子を細胞質中へ放出させることが可能である(3)．エンドソーム脱出過程をより選択的に促進させるために，ウイルス由来のpH-依存性膜融合ペプチド（GALA）を合成し，リポソーム封入物質をエンドソームから細胞質中へ遊離させることを試みた．その結果，GALAをリポソームの水層に封入しても良い結果は得られなかったが，GALA-誘導体をリポソームの脂質膜に導入すると，遊離過程を著しく促進することが明らかとなった（投稿準備中）．このように，キャリアーに細胞内動態制御可能な素子を導入することにより，より選択的かつ効率の高い薬物送達システムの開発が可能になると思われる．

最後に，本研究を遂行するにあたり，大阪癌研究会から研究助成金をいただいたことを深く感謝します．

文　献

1) 原島秀吉他. Drug Delivery System 14：157-164 (1999).
2) Harashima H. et al., Advanced Drug Delivery Reviews 32：61-79 (1998).
3) Tachibana R. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 251：538-544 (1998).

＊北海道大学大学院薬学研究科・薬剤分子設計学分野
平成11年度一般学術研究助成金交付者

ガン予防の十二か条

日常生活で実行してみましょう。

① いろどり豊かな食卓にして、バランスのとれた栄養をとる。
② ワンパターンではありませんか。毎日、変化のある食生活を。
③ おいしい物も適量に、食べ過ぎは避け、脂肪をひかえめに。
④ 健康的に飲みましょう。お酒はほどほどに。
⑤ たばこを少なくする。新しく吸い始めることのないように。
⑥ 緑黄色野菜をたっぷり。食べ物から適量のビタミンと繊維質のものを多くとる。
⑦ 胃や食道をいたわって、塩辛いものは少なめに、あまり熱いものは冷ましてから。
⑧ 突然変異を引きおこします。焦げた部分は避ける。
⑨ 食べる前にチェックして、かびの生えたものに注意。
⑩ 太陽はいたずらものです。日光に当たり過ぎない。
⑪ いい汗流しましょう。適度にスポーツする。
⑫ 気分もさわやか。からだを清潔にする。

――国立がんセンター提唱――