

教授着任講演会

2023年10月2日

14:30～

60周年記念館 1階記念ホール

イオンの電気化学とリポソーム製剤作製法への展開

吉田裕美

京都工芸繊維大学分子化学系

Email: yyoshida@kit.ac.jp

研究テーマ

応用

遠隔医療、バイタルモニタリング

検量線を必要としないイオンセンサー
(使い捨て、自己測定、物質の純度決定)

電量測定法
電極電位発生機構

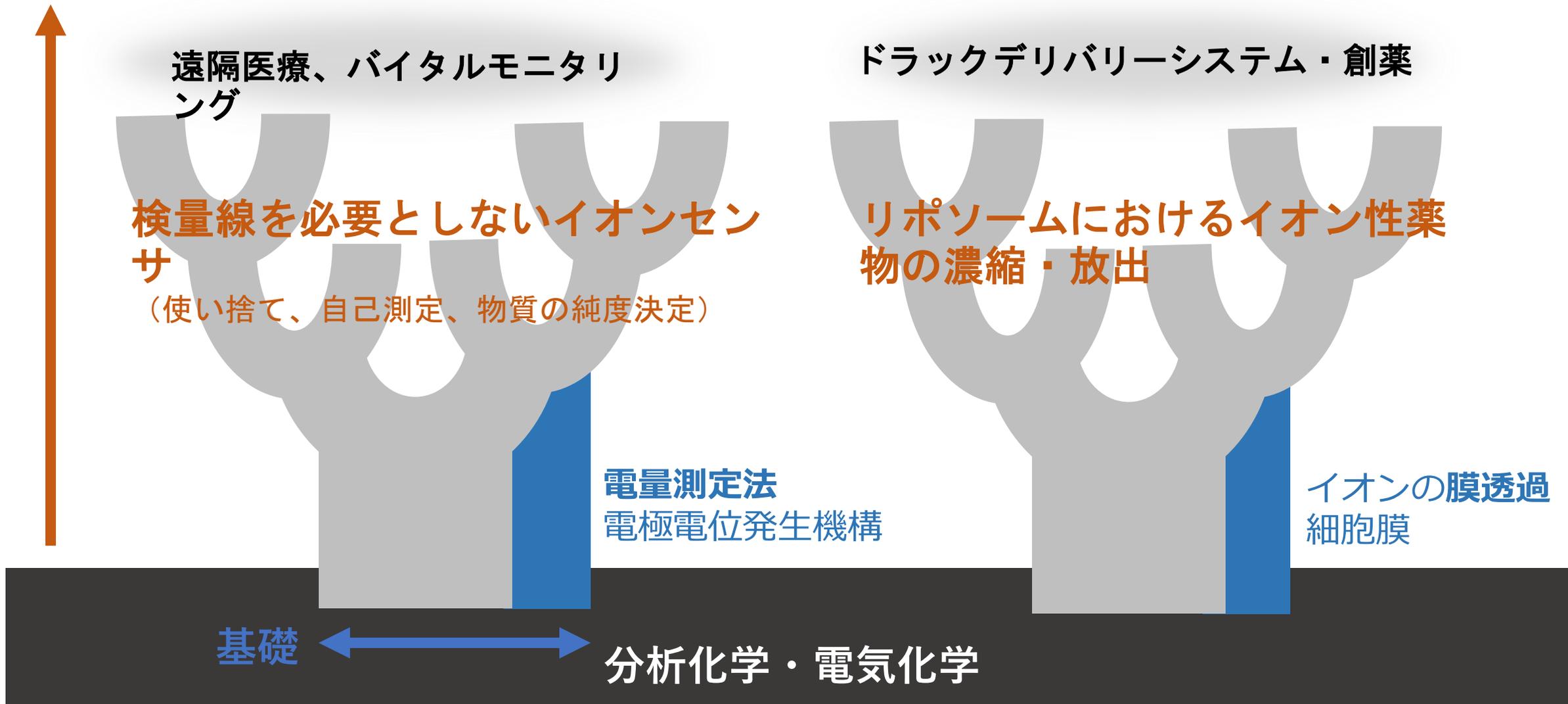
基礎

分析化学・電気化学

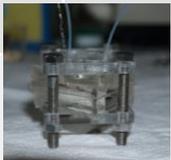
ドラッグデリバリーシステム・創薬

リポソームにおけるイオン性薬物の濃縮・放出

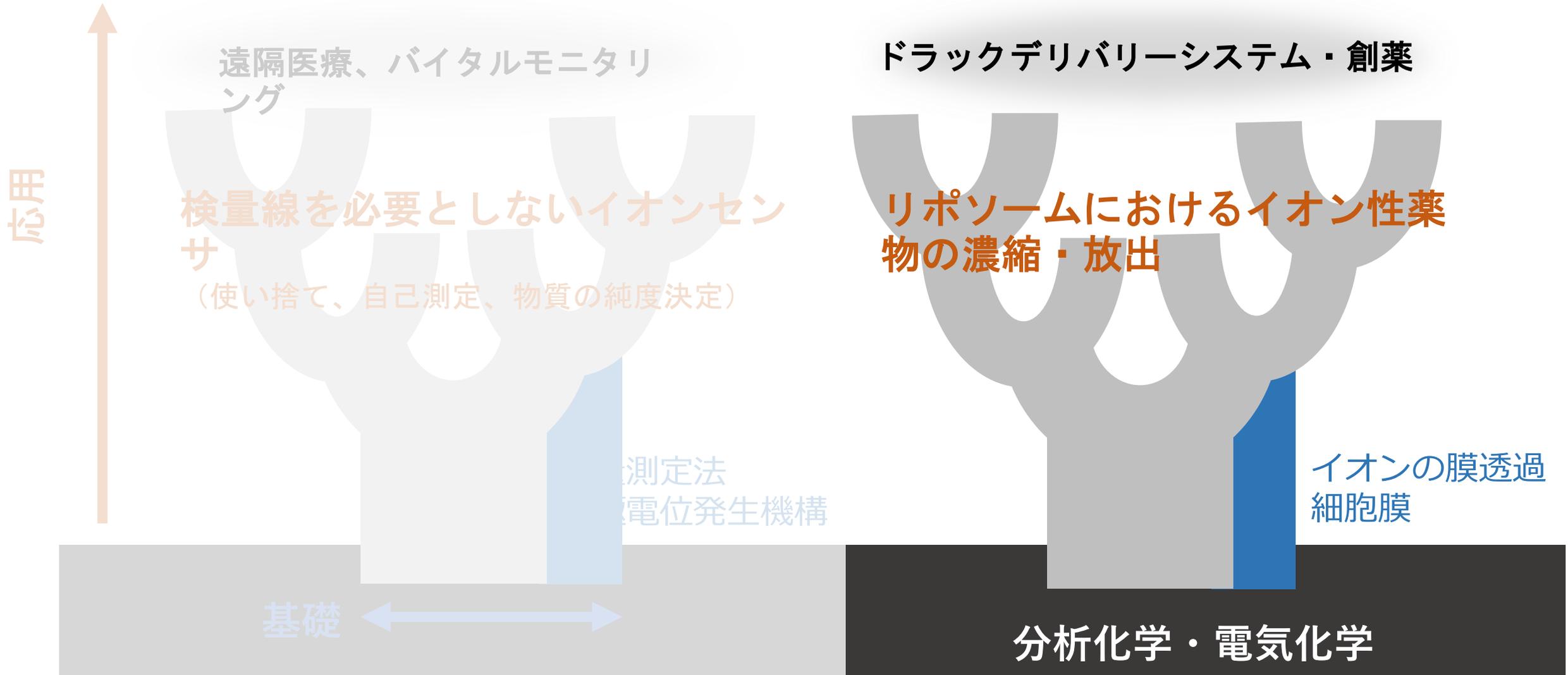
イオンの膜透過
細胞膜



イオンセンサの開発概要

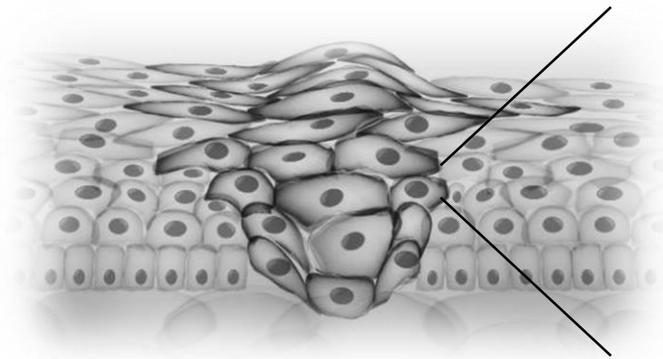
2000	2010	2015	2020	2021	2022	2023
						■ 有機フッ素化アルキルスルホン酸の絶対定量 直鎖PFOSのみを標準試料なしで定量可能 <i>Electrochemistry</i> (2023) 特願2023-136891
						■ 使い捨てキャリブレーションフリーイオンセンサ 血液中 K ⁺ の測定 <i>Electrochim. Acta</i> (2022), <i>Electrochim. Acta</i> (2021), 特願2021-140327, 日本, 中国, 欧州, 米国 共同出願
					 AMED 医療機器等研究成果展開事業 チャレンジタイプ 	
				■ 全固体電極の多量生産化 (導電性高分子インク, 無機インサージョンペースト) A社 共同研究開始 <i>Sensor & Actuator B</i> (2021)		
					■ イオンの電量測定に成功 <i>J. Electroanal. Chem.</i> (2013) <i>Anal. Sci.</i> (2014)	
				■ 安定な電位を示す全固体電極の開発 (導電性高分子) 2006年~2010年 JST さきがけ採用 <i>Anal. Sci.</i> (2010) <i>J. Electroanal. Chem.</i> (2018)		

本日のトピック

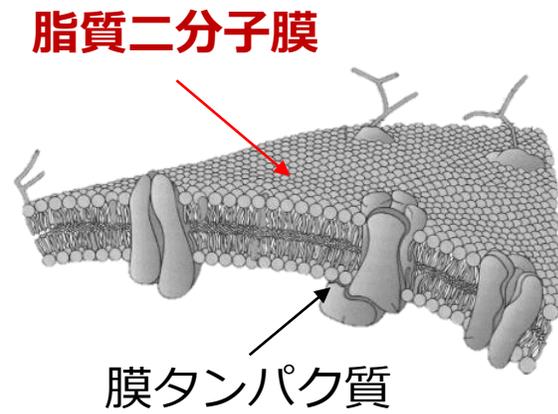


リン脂質小胞

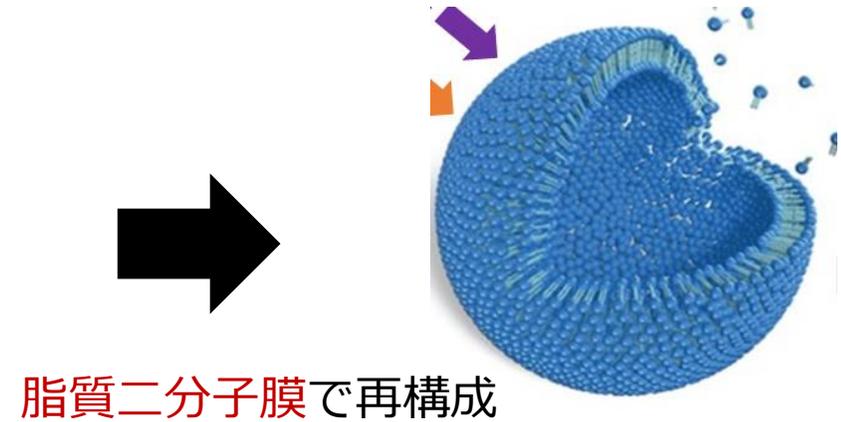
細胞



細胞膜

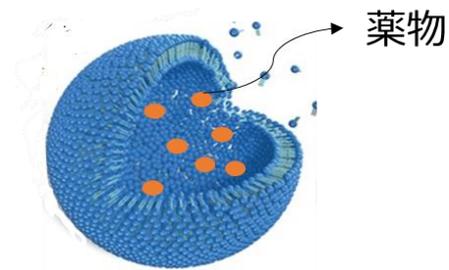


リン脂質小胞
(リポソーム, ベシクル)



薬物送達

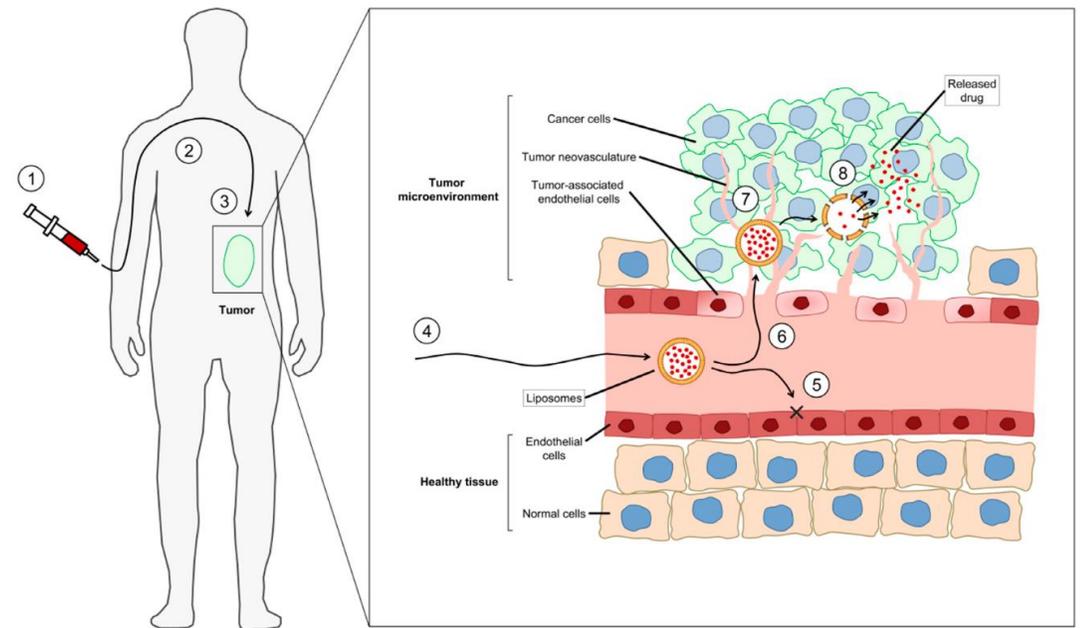
■ リポソーム製剤



- 薬効持続時間の改善
- 副作用の抑制
- 体内における薬物分解を防ぐ (ex. 核酸)

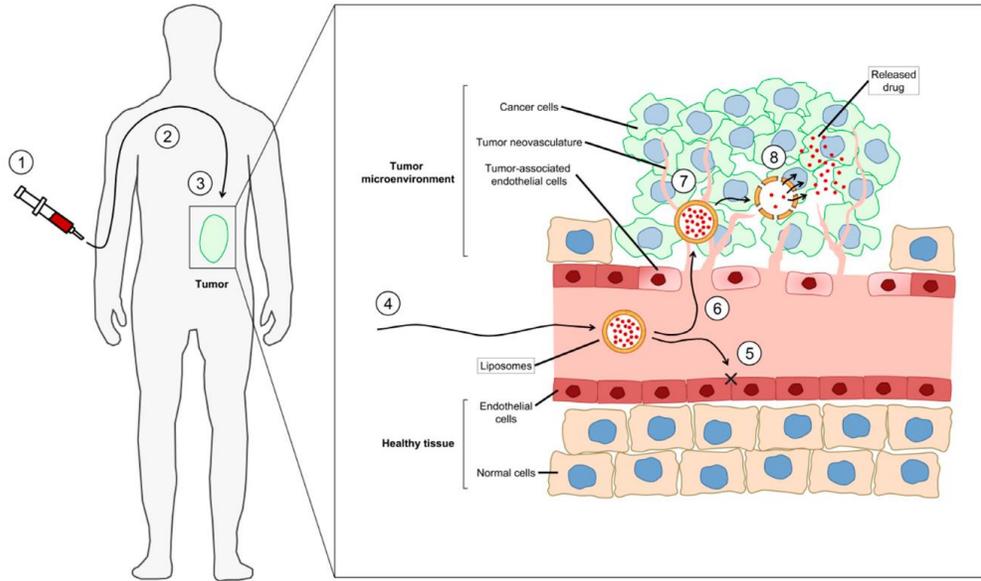
Enhanced Permeability and Retention (EPR効果)

悪性腫瘍の組織に集積



	封入薬剤
Visudyne®	ベルテポルフィン (加齢黄斑変性症)
AmBisome®	アムホテリシン B (真菌感染症)
Doxil®	ドキソルビシン (卵巣がん, カポジ肉腫)
COVIT-19ワクチン	mRNA

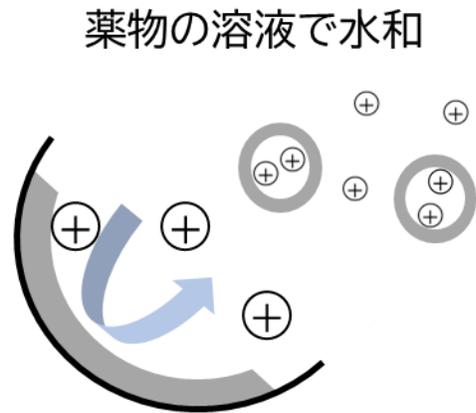
リポソーム製剤に求められる条件



1. **標的性** (EPR効果である程度〇)
2. **高効率**に薬物をリポソーム内に封入
3. リポソームが薬剤を長時間保持 (**体内滞留性**)
4. リポソームから薬剤を徐々に放出 (**徐放性**)
5. 生産工程の管理 (**生産工程の簡略化**)

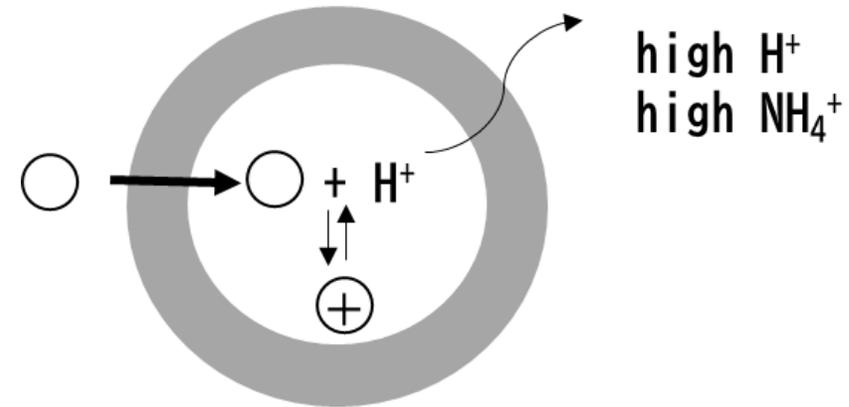
リポソーム製剤作製法 (従来法)

Passive loading method



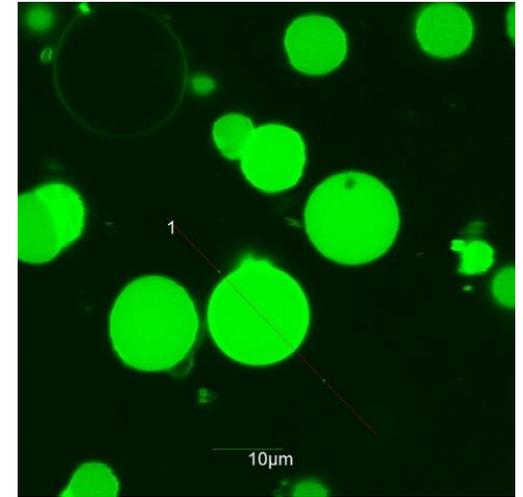
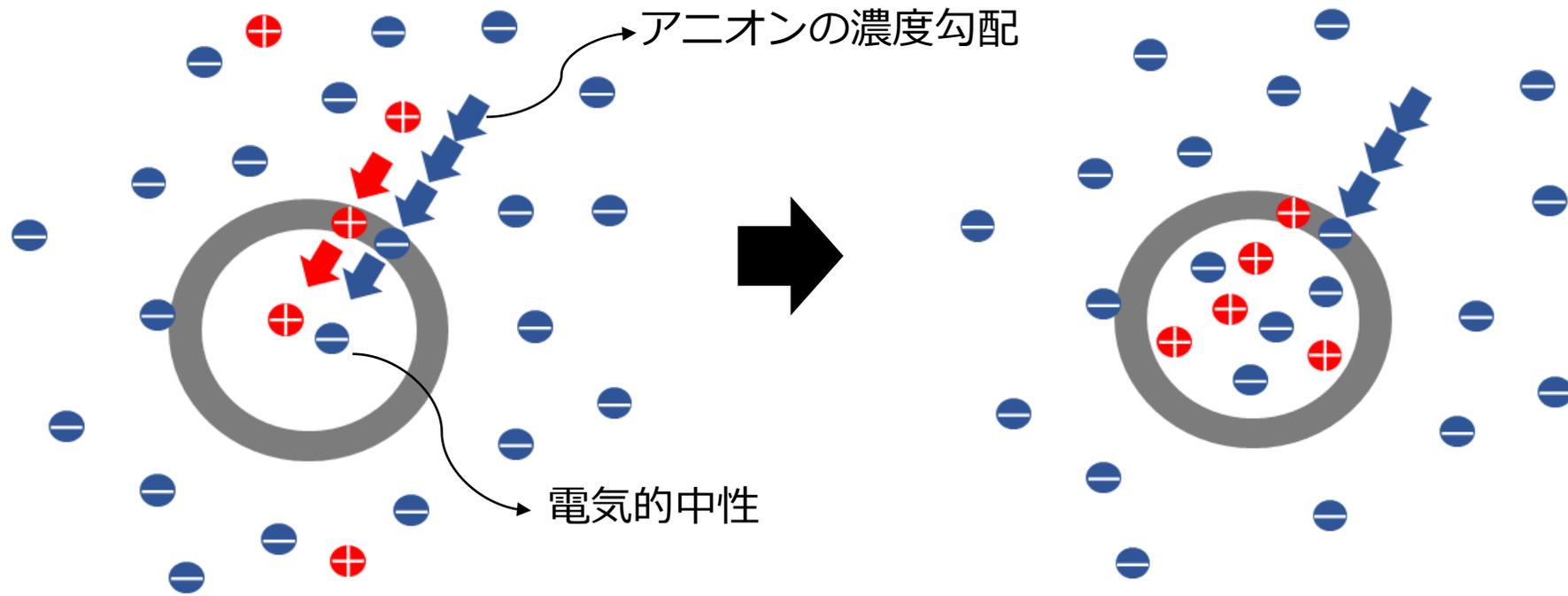
封入効率	低
体内滞留性	長い
徐放性	??
生産工程	前処理なし
対象薬物	制限なし

Remote loading method



封入効率	高
体内滞留性	長い
徐放性	??
生産工程	封入前にリポソームを分離・精製
対象薬物	塩基性薬物

濃縮機構

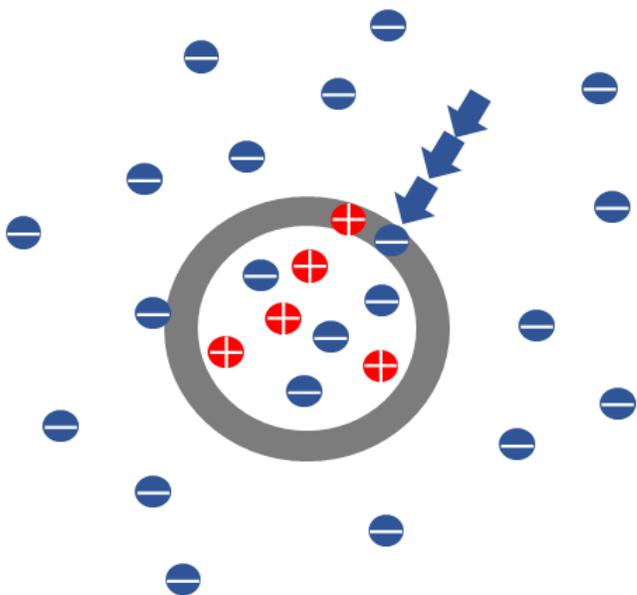


特願2020-082512, 国際出願 PCT/JP2021/17165

Langmuir, 2022, **38(46)**, 14208.

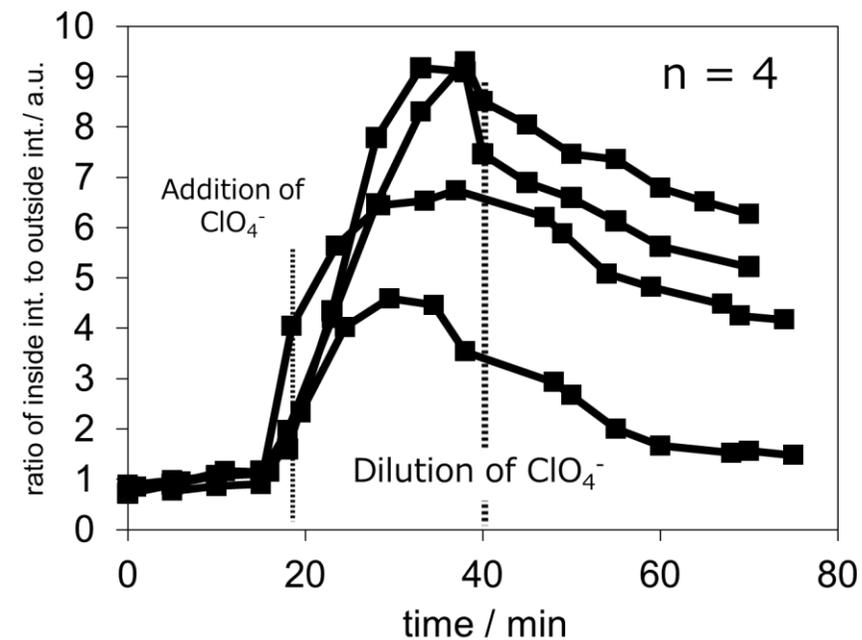
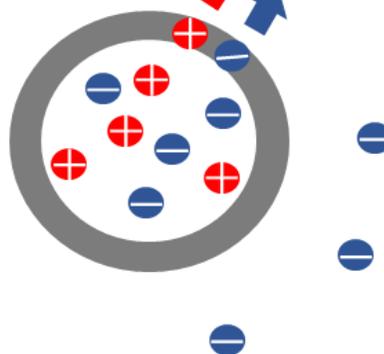
カチオン性分子を徐放

保持



放出

アニオンの濃度を希釈



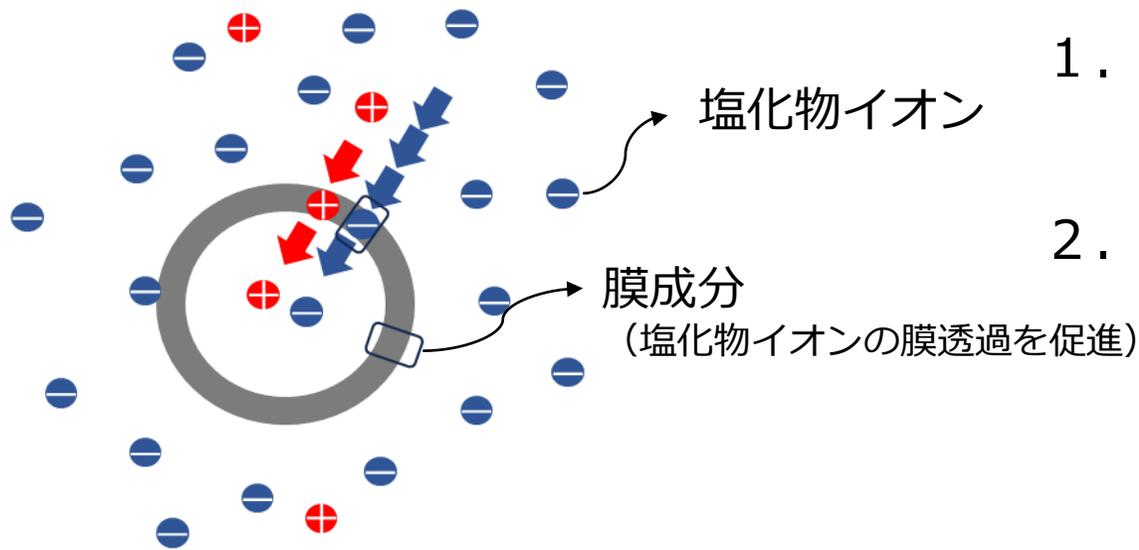
特願2020-082512, 国際出願 PCT/JP2021/17165

Langmuir, 2022, **38(46)**, 14208.

生体適合性を考慮して再設計

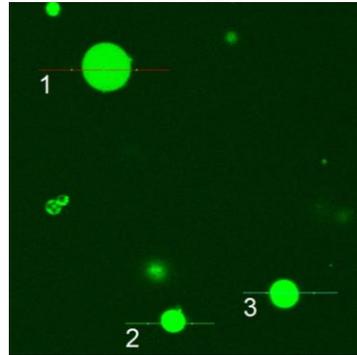
■ NaCl 添加法

膜成分を工夫したリポソーム

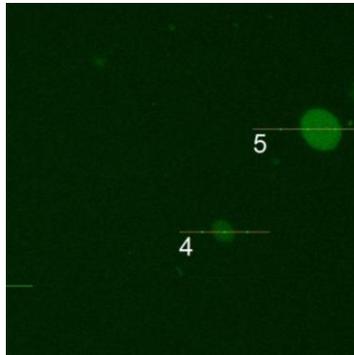
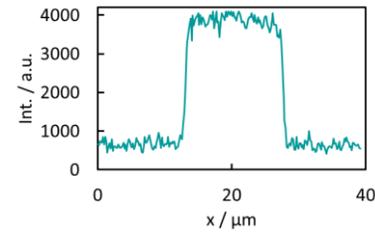


1. 高濃度塩化物イオン (NaCl) を添加して濃縮
2. 血液中の塩化物イオン (100 mM) で維持・徐放

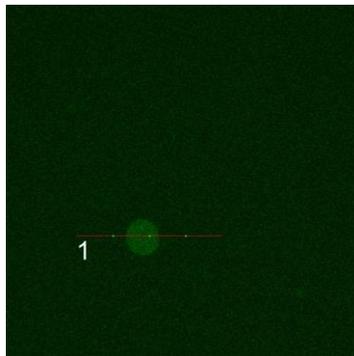
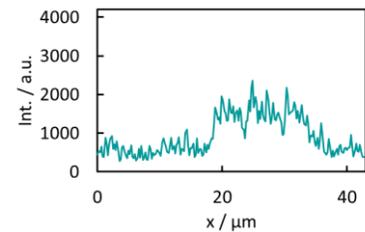
NaCl添加によるカチオン性分子の濃縮



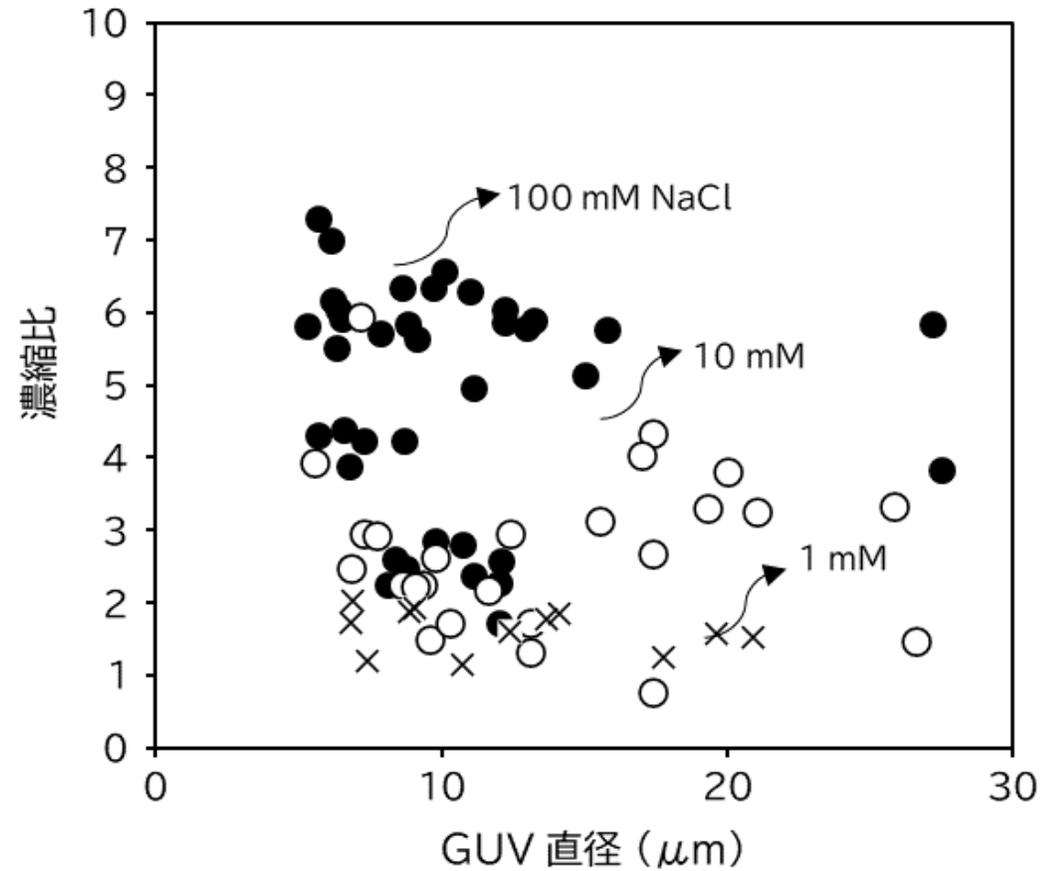
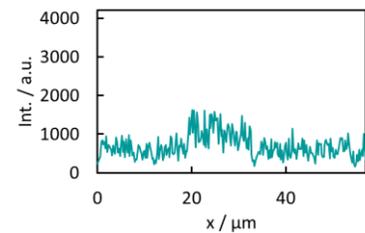
$[\text{Cl}^-] = 100 \text{ mM}$



$[\text{Cl}^-] = 10 \text{ mM}$

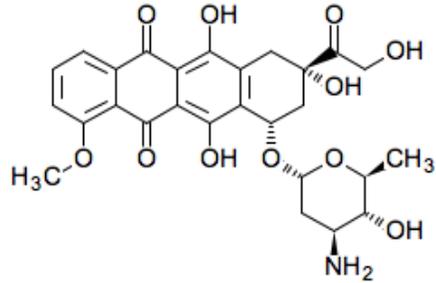


$[\text{Cl}^-] = 1 \text{ mM}$

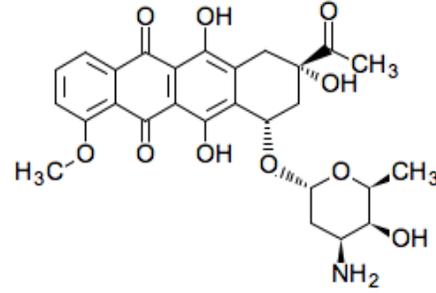


Cl⁻ 添加 20 分後の蛍光画像とプロファイル

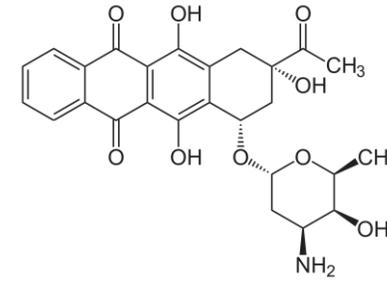
抗がん剤（カチオン性）への応用



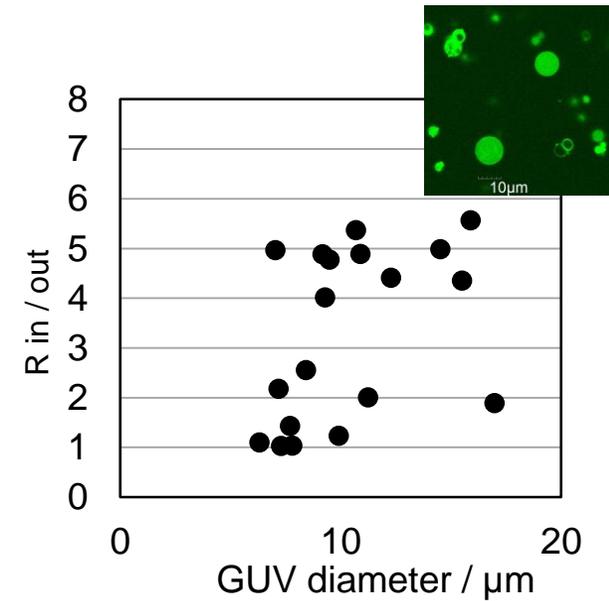
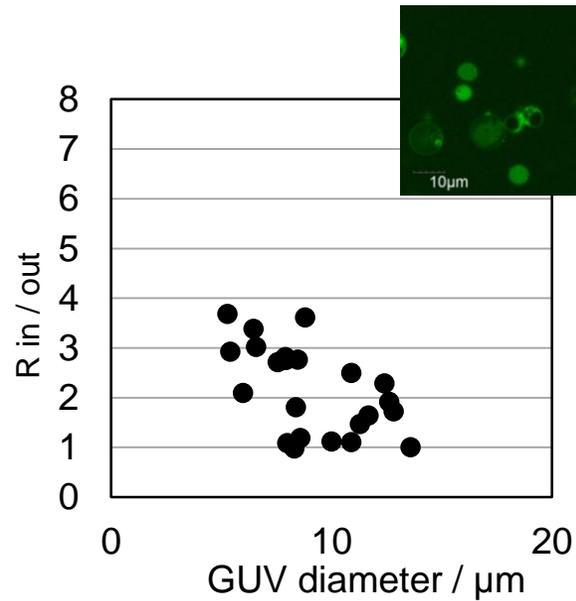
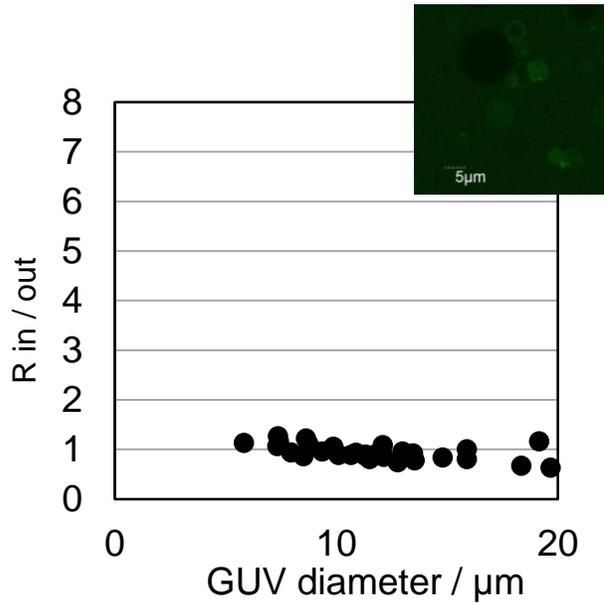
エピルビシン塩酸塩 (EpiCl)



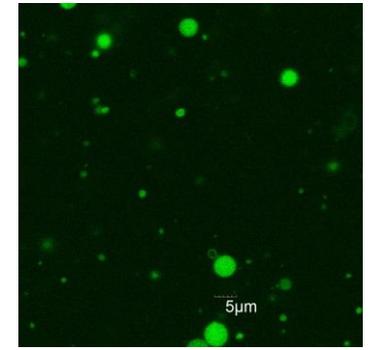
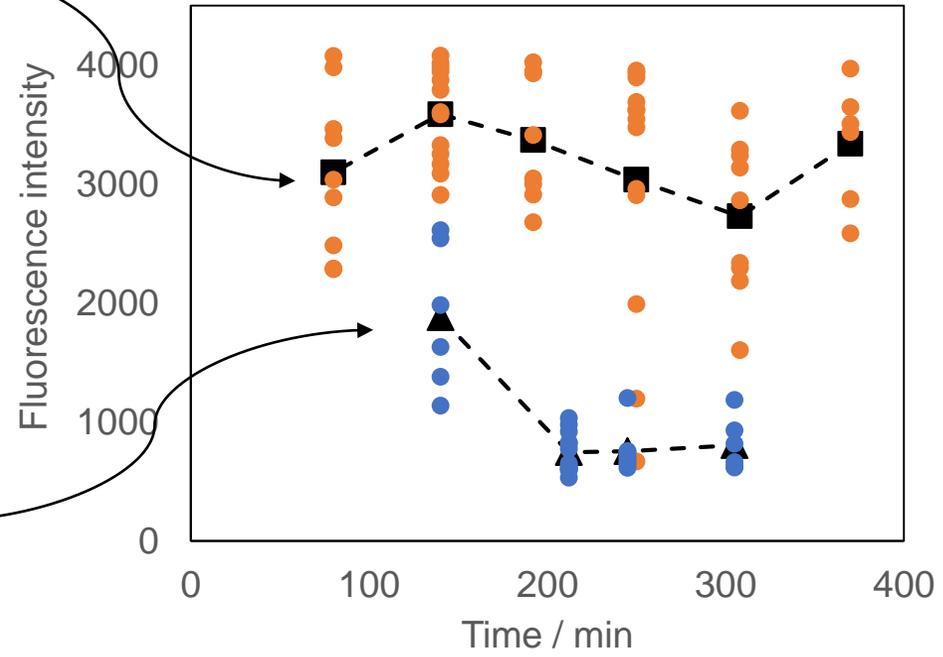
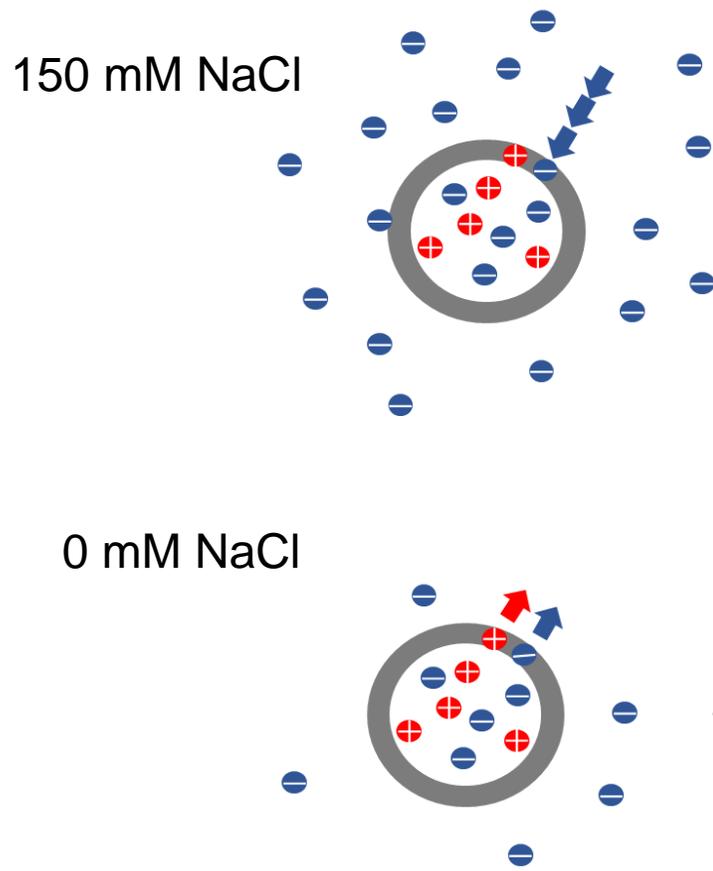
ダウノルビシン塩酸塩 (DNRCI)



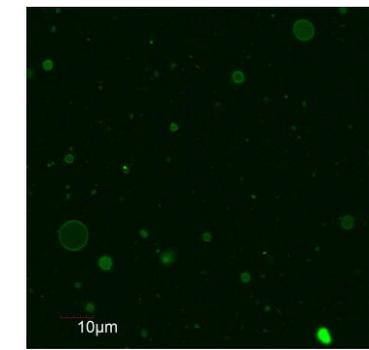
イダルビシン塩酸塩 (IdaCl)



抗がん剤のリポソームからの放出

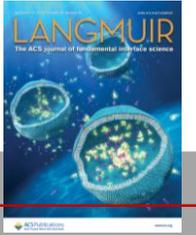


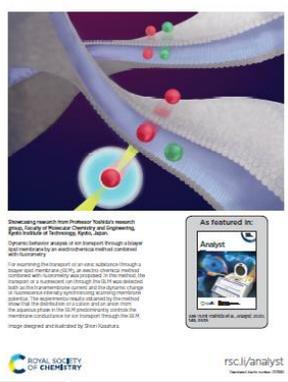
濃縮後 308 min



濃縮後 305 min

研究経緯



2000	2010	2020
		<ul style="list-style-type: none">● 濃度勾配に逆らった小胞へのイオン濃縮 <i>Langmuir</i> (2022) 特願2020-082512, 特願2023-136044
		<ul style="list-style-type: none">● 膜透過理論を生物物理の国際誌に発表 <i>BBA-Biomembr</i> (2021)
		<ul style="list-style-type: none">● 脂質二分子膜におけるイオン透過速度を新規解析法で解析 <i>Analyst</i> (2020)
		<ul style="list-style-type: none">● 脂質二分子膜に対するカチオンとアニオンの抽出平衡 <i>Langmuir</i> (2016), <i>Langmuir</i> (2019)
		<ul style="list-style-type: none">● 脂質二分子膜表面へのイオンの吸着 <i>J. Electroanal. Chem.</i> (2005), <i>J. Nucleoradio. Sci.</i> (2005), <i>Chem. Lett.</i> (2006)
		<ul style="list-style-type: none">● イオン対溶媒抽出平衡の解析 <i>Anal. Chim. Acta</i> (1998), <i>Anal. Chim. Acta</i> (2002)

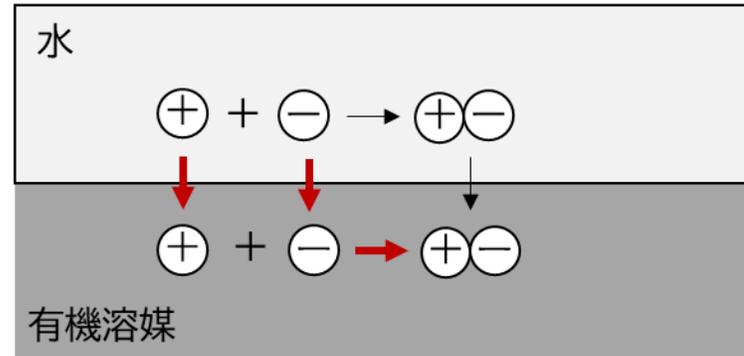
2000

2010

2020

● 濃度勾配に逆らった小胞へのイオン濃縮

正電荷のイオンは負電荷のイオンと対になって分配



→ 水の中で強く結合させる

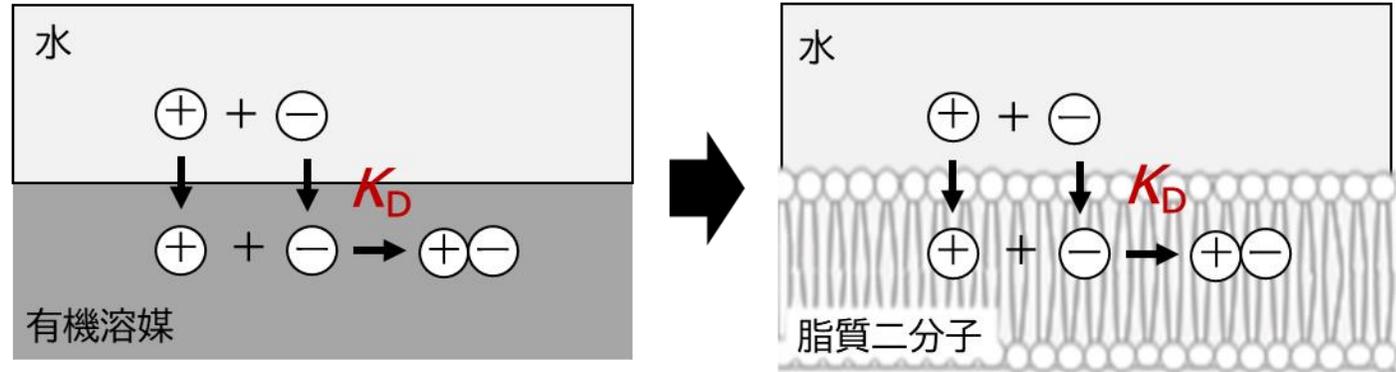
→ 反対電荷のイオンの疎水性を高くする

● 脂質二

Anal. Chim. Acta (1998), Anal. Chim. Acta (2002)

● **イオン対溶媒抽出平衡の解析**

■ 脂質二分子膜でのイオンの分配



→ 水と脂質二分子との間の分配定数 (K_D)

→ 膜中のイオン対の数

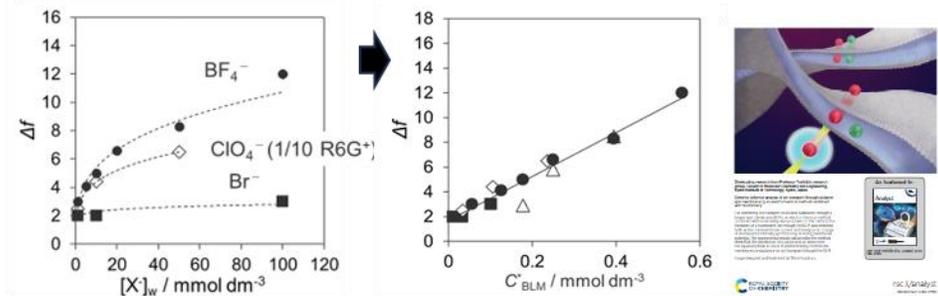
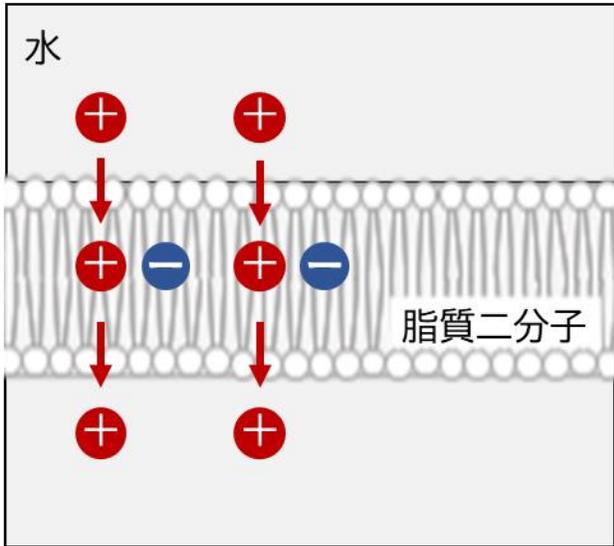
Langmuir (2016), Langmuir (2019)

● 脂質二分子膜に対するカチオンとアニオンの抽出平衡

● 脂質二分子膜表面へのイオンの吸着

● イオン対溶媒抽出平衡の解析

膜中のイオンの数がイオンの膜透過速度を決める



Analyst (2020) BBA-Biomembr (2021)

2020

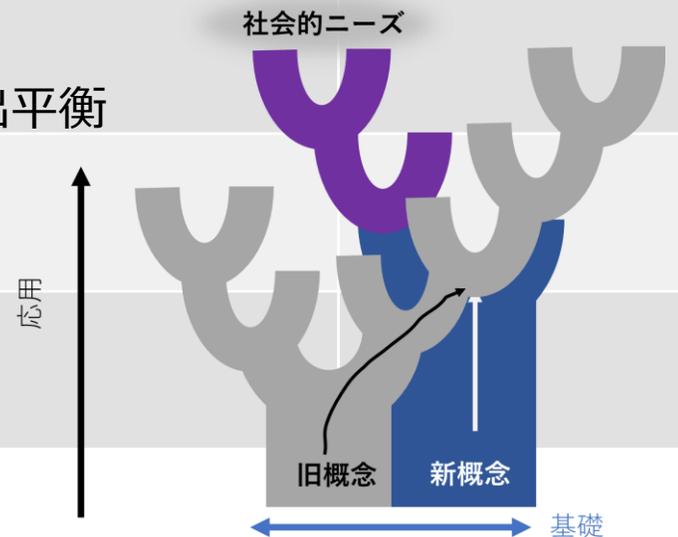
- 濃度勾配に逆らった小胞へのイオン濃縮

- 膜透過理論を生物物理国際誌に発表

- 脂質二分子膜におけるイオン透過速度を新規解析法で解析

膜に対するカチオンとアニオンの抽出平衡

の吸着



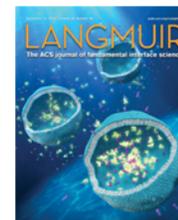
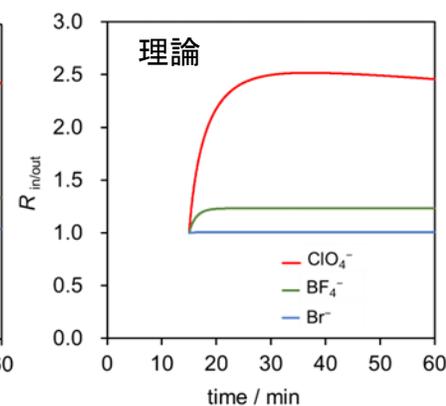
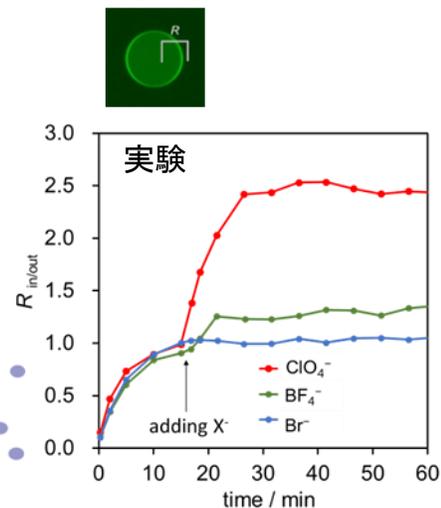
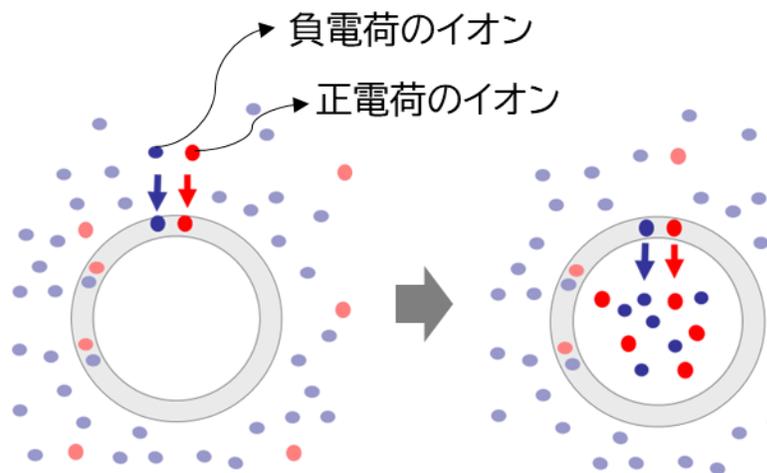
2000

2010

2020

● 濃度勾配に逆らった小胞へのイオン濃縮

負電荷のイオンの濃度勾配を利用して、正電荷のイオンを濃縮



Langmuir (2022)
特願2020-082512, 特願2023-136044

● イオン対溶媒抽出平衡の解析

将来展望

- 新概念の実験的証明
- イオンの膜透過概念の普及
- 新概念から見た細胞活動

