

リポソームは生体膜を構成するリン脂質などの両親媒性物質からなり、中空構造をもった粒子（粒子径：数十～数百 nm）である（図1）。中空部分には水溶性物質を、粒子の膜中には疎水性の物質を封入することができる。これに加え、リポソームの素材は生体適合性や分解性にも優れていることから、その発見以来、薬物や生理活性物質の理想的な運搬体として考えられている。さらにリポソームにさまざまな機能を付与した機能性リポソーム¹⁾が次々と開発されている。たとえば温度、光などの刺激に応答するリポソームや、環境のpH変化に応答する機能性リポソームなどである。本稿では、リポソーム素材に潜在的な生理活性を付与した機能性リポソームについての研究を紹介する。

スフィンゴ脂質はスフィンゴ塩基を基本骨格に持つ分子群であり、微生物から動植物まで幅広い生物の細胞膜を構成する^{2,3)}。スフィンゴ脂質代謝上の中心的分子セラミドは、酵素的にホスホコリンの付加によりリン脂質スフィンゴミエリンに変換される（図2）。また、このスフィンゴミエリンはリポソーム酵素によって分解を受け、セラミドに変換される。長年にわたり、生体膜に存在するセラミドやその他のスフィンゴ脂質は単なる膜構成要素であると思われてきたが、現在ではこの考えが正しくないことが分かってきている。すなわち、スフィンゴ脂質に多種多様な生物活性が見いだされている²⁾。

たとえば、皮膚においてはセラミドは角層中で細胞間脂質の50%程度を占めている。細胞間脂質は皮膚バリア機能や保湿機能に重要な関わりを持つと推察されており³⁾、セラミドの欠乏はドライスキンや皮膚疾患の引き金となる。そのため、セラミドを含有する化粧料の研究が盛んに行われている。これまでセラミドは疎水性が高く、水に難溶であるため、乳化して化粧料に配合されてきた。近年のリポソーム化技術の発達により、セラミドをリポソームに内包させることで効率よく化粧料に配合するこ

とも可能となった。このようなリポソームには通常リン脂質が使われるが、リポソーム化するためにはセラミドの10倍量程度のリン脂質が必要となる。また、リポソームを高濃度にすることで沈殿などの製剤上の不具合の原因になる可能性が考えられる。そこで、リン脂質スフィンゴミエリンをリポソーム素材として利用することが検討されている。スフィンゴミエリンを使用すると、他の脂質を混合することなく、単一成分で効率よく製剤化が可能である。リポソーム素材であるスフィンゴミエリンは生体内で生理活性物質セラミドへ変換されることが見込まれる（図2）。つまり、リポソーム素材に潜在的な生理活性を付与した新しい機能性リポソームの開発が期待される。

実際にスフィンゴミエリンリポソーム^{4,5)}はすでに作製され、最近の研究ではリポソームの表皮塗布に保湿効果が報告されている。さらに、スフィンゴミエリン自体がセラミドに代謝され、表皮中セラミド量の増加に寄与していることが実験的に確認されている。このリポソームを配合した化粧料はすでに実用化されている。

皮膚での作用に加え、セラミドは癌細胞でのアポトーシス誘導作用²⁾や炎症誘発性反応を抑える作用⁶⁾を示すことから、スフィンゴミエリンを用いた機能性リポソームが癌や炎症性疾患治療へのプロドラッグ製剤として応用開発できる可能性が考えられる。このようにリポソーム素材に潜在的な生理活性を付与した機能性リポソームの研究開発が今後の医療の発展に寄与すると思われる。

- 1) 弓場ら：超分子サイエンス&テクノロジー（国武豊喜監修）、p.1180、エヌ・ティー・エス（2009）。
- 2) Hannun, Y. A. and Obeid, L. M.: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **9**, 139 (2008).
- 3) Mizutani, Y. *et al.*: *Biochimie*, **91**, 784 (2009).
- 4) Tokudome, Y. *et al.*: *J. Liposome Res.*, **20**, 49 (2010).
- 5) 内田ら：細胞, **538**, 39 (2009).
- 6) Kitatani, K. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **284**, 12979 (2009).

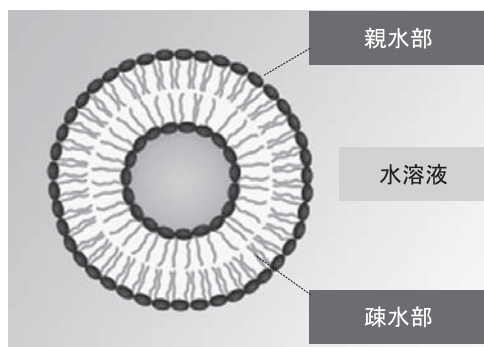


図1. リポソーム構造

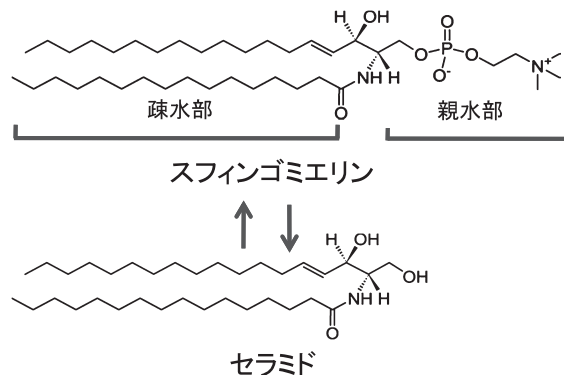


図2. スフィンゴ脂質分子構造