(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年2 月15 日 (15.02.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/018272 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) *A61K 49/00* (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/315882

(22) 国際出願日: 2006 年8 月10 日 (10.08.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-233824	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233825	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233826	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233827	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233830	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233831	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233832	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233828	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233834	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233836	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-233835	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP
特願2005-261296	2005 年8 月11 日 (11.08.2005)	JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人産業技術総合研究所 (NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒1008921 東京都千代田区霞が関１丁目３番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山嵜 登 (YAMAZAKI, Noboru) [JP/JP]; 〒3058565 茨城県つくば市東１－１－１ 中央第５ 独立行政法人産業技術総合研究所内 Ibaraki (JP). 小島 周二 (KOJIMA, Shuuji) [JP/JP]; 〒3058565 茨城県つくば市東１－１－１ 中央第５ 独立行政法人産業技術総合研究所内 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** SUGAR-MODIFIED LIPOSOME AND COMPOSITION FOR DRUG DELIVERY CONTAINING THE LIPOSOME

(54) 発明の名称: 糖鎖修飾リポソーム及び該リポソームを含有する薬剤送達組成物

(57) **Abstract:** It is intended to provide a sugar-modified liposome which is useful for the internal delivery such as oral administration and a composition for drug delivery in which an agent or a gene is enclosed in the sugar-modified liposome. The sugar-modified liposome of the invention preferably has a sugar chain which has at least one specific sequence bound via a linker such as human serum albumin and can be used as a material constituting the composition for drug delivery by carrying the agent.

(57) 要約: 本発明は、経口投与等の体内送達に有用な糖鎖修飾リポソーム、および該糖鎖修飾リポソームに薬剤や遺伝子を封入した薬剤送達用組成物を提供するものである。 本発明の糖鎖修飾リポソームは、好ましくは人血清アルブミンのようなリンカーを介して結合した少なくとも１つの特定の配列を有する糖鎖を有するものであり、薬剤を担持させて薬剤送達組成物を構成する材料として用いることができる。

WO 2007/018272 A1

明 細 書

糖鎖修飾リポソーム及び該リポソームを含有する薬剤送達組成物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品、化粧品をはじめ医学・薬学分野において応用し得る、癌などの標的細胞・組織を認識し局所的に薬剤や遺伝子を患部に送り込むための治療用のドラッグデリバリーシステムや診断用の細胞・組織センシングプローブとして利用できるものであって、特に腸管吸収性に優れた糖鎖修飾リポソーム、およびこれに体内に送達される物質を封入した薬剤送達組成物に関する。

背景技術

[0002] 米国の国家ナノテク戦略(NNI)によって実現を目指す具体的目標の一例として、「癌細胞や標的組織を狙い撃ちする薬物や遺伝子送達システム(DDS:ドラッグデリバリーシステム)」を掲げた。日本の総合科学技術会議のナノテクノロジー・材料分野推進戦略でも、重点領域として「医療用極小システム・材料、生物のメカニズムを活用し制御するナノバイオロジー」があり、その5年間の研究開発目標の1つとして「健康寿命延伸のための生体機能材料・ピンポイント治療等技術の基本シーズ確立」が掲げられている。一方、高齢化社会となるに伴い癌の発症率・死亡率は年々増えており、新規な治療材料である標的指向DDSの開発が待望されている。その他の病気においても副作用のない標的指向DDSナノ材料の重要性が注目されており、その市場規模は近い将来に10兆円を超えると予測されている。また、これらの材料は治療とともに診断への利用においても期待されている。

[0003] 医薬品の治療効果は、薬物が特定の標的部位に到達し、そこで作用することにより発現される。その一方で、医薬品による副作用とは、薬物が不必要な部位に作用してしまうことである。従って、薬物を有効かつ安全に使用するためにもドラッグデリバリーシステムの開発が求められている。その中でも特に標的指向(ターゲティング)DDSとは、薬物を「体内の必要な部位に」、「必要な量を」、「必要な時間だけ」送り込むといった概念である。そのための代表的な材料としての微粒子性キャリアであるリポソームが注目されている。この粒子に標的指向機能をもたせるために、リポソームの脂

質の種類、組成比、粒子径、表面電荷を変化させるなどの受動的ターゲティング法が試みられているが、いまだ本法は不十分であり更なる改良が求められている。

[0004] 一方、高機能のターゲティングを可能にするために、能動的ターゲティング法も試みられている。これは「ミサイルドラッグ」ともよばれ理想的なターゲティング法であるが、国内外においていまだ完成されたものはなく今後の発展が大いに期待されているものである。本法は、リポソーム膜面上にリガンドを結合させ、標的組織の細胞膜面上に存在するレセプターに特異的に認識させることによって、積極的にターゲティングを可能にさせる方法である。この能動的ターゲティング法での標的となる細胞膜面上に存在するレセプターのリガンドとしては、抗原、抗体、ペプチド、糖脂質や糖蛋白質などが考えられる。これらのうち、糖脂質や糖蛋白質の糖鎖は、生体組織の発生や形態形成、細胞の増殖や分化、生体防御や受精機構、癌化とその転移機構などの様々な細胞間コミュニケーションにおいて情報分子としての重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。

[0005] また、その標的となる各組織の細胞膜面上に存在するレセプターとしてのセレクチン、シグレック、ガレクチンなどの各種のレクチン(糖鎖認識蛋白質)についての研究も進んできたことから、各種の分子構造を有する糖鎖は新しいDDSリガンドとして注目されてきている(非特許文献1および非特許文献2を参照のこと)。

[0006] 外膜表面にリガンドを結合したリポソームについては、癌などの標的部位に選択的に薬物や遺伝子などを送達するためのDDS材料として多くの研究がな--されてきた。しかしながら、それらは、生体外では標的細胞に結合するが、生体内では期待される標的細胞や組織にターゲティングされないものがほとんどである(非特許文献3および非特許文献4を参照のこと)。糖鎖の分子認識機能を利用したDDS材料の研究開発においても、糖鎖を有する糖脂質を導入したリポソームについて若干の研究が知られているが、それらの機能評価は生体外(インビトロ)によるもののみであり、糖鎖を有する糖蛋白質を導入したリポソームの研究はほとんど進んでいない(非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7および非特許文献8)を参照のこと)。したがって、糖脂質や糖蛋白質の多種多様な糖鎖を結合したリポソームについての調製法と生体内動態(in vivo)解析を含めた体系的な研究は、これまで未開発で今後の進展が期

待される重要課題である。さらに新しいタイプのDDS材料研究として、投与が最も簡便・安価に行える経口投与で使用可能なDDS材料開発も重要課題である。たとえば、ペプチド性医薬品などは一般的に水溶性で高分子量であり消化管の小腸粘膜透過性が低いため酵素分解を受けるなどにより経口投与してもほとんど腸管吸収されない。そこでこれらの高分子量の医薬品や遺伝子などを腸管から血液中へ送達するためのDDS材料としてリガンド結合リポソームの研究が注目されつつある(非特許文献9を参照のこと)。

[0007] 特許文献1は、医薬として許容される担体と、セレクチンレセプターに選択的に結合する成分を含む化合物とを有する医薬組成物を開示している。しかし、この医薬組成物は、炎症性疾患および細胞の付着により媒介される他の病気を阻害するための医薬自体として、経口投与を目的とした糖鎖が用いられており、糖鎖修飾リポソームとは異なる。

[0008] 本発明者らは、糖鎖をリンカー蛋白質を介してリポソームに結合させた糖鎖修飾リポソームを開発した(特許文献2)。さらに、糖鎖の種類および糖鎖結合量が各標的細胞または標的組織への指向性に関連するようであることを見出した(特許文献3～5および非特許文献10)。しかし、現在までに、小腸送達に最適な糖鎖修飾リポソームは開発されていない。また、小腸送達において有用な糖鎖について体系的な研究はなされておらず、具体的にどのような糖鎖を用いればよいかは不明のままであった。

[0009] 従って、経口投与等の体内送達に最適な糖鎖修飾リポソームを効率よく設計し、提供することに対して需要がある。

特許文献1:特表平5－507519公報

特許文献2:特開2003－226638公報

特許文献3:特開2003－226647公報

特許文献4:WO2005／011632

特許文献5:WO2005／011633

非特許文献1:Yamazaki, N. , Kojima, S. , Bovin, N. V. , Andre, S. , Gabius, S. and Gabius, H. －J. (2000)Adv. Drug Delivery Rev. 43, 225－24

4.

非特許文献2:Yamazaki, N. , Jigami, Y. , Gabius, H. －J. , Kojima, S(2001)Trends in Glycoscience and Glycotechnology 13, 319－329. http://／www. gak. co. jp／TIGG／71PDF／yamazaki. pdf

非特許文献3:Forssen, E. and Willis, M. (1998)Adv. Drug Delivery Rev. 29, 249－271.

非特許文献4:高橋俊雄・橋田充編(1999)、今日のDDS・薬物送達システム、159－167頁、医薬ジャーナル社、大阪)

非特許文献5:DeFrees, S. A. , Phillips, L. , Guo, L. and Zalipsky, S. (1996)J. Am. Chem. Soc. 118, 6101－6104.

非特許文献6:Spevak, W. , Foxall, C. , Charych, D. H. , Dasqupta, F. and Nagy, J. O. (1996)J. Med. Chem. 39, 1018－1020.

非特許文献7:Stahn, R. , Schafer, H. , Kernchen, F. and Schreiber, J. (1998)Glycobiology 8, 311－319.

非特許文献8:Yamazaki, N. , Jigami, Y. , Gabius, H. －J. , Kojima, S(2001)Trends in Glycoscience and Glycotechnology 13, 319－329. http://／www. gak. co. jp／TIGG／71PDF／yamazaki. pdf

非特許文献9:Lehr, C. －M. (2000)J. Controlled Release 65, 19－29

非特許文献10:山嵜登(2005)、アクティブ・ターゲティングDDSナノ粒子の開発、ナノ学会会報、3, 97－102

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0010] そこで、本発明の課題は、経口投与等の体内送達に有用な糖鎖修飾リポソーム、および糖鎖修飾リポソームに薬剤や遺伝子を封入した薬剤送達用組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 上記の課題を解決するために、本発明者等は鋭意研究の結果、リポソーム表面が特定の糖鎖で修飾されたリポソームが、経口投与等の薬剤送達において有用な製剤構

成材料となることを見いだし、本発明を完成させるに至ったものである。

[0012] 本発明では、上記課題を解決するために、以下の構成を採用する。(1)以下の群:

Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc、

Neu5Aca2,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,8Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Galb1,4GlcNAc、

GalNAca1,3(Fuca1,2)Gal、

3'-(O-SO3H)Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Fuca1,2Gal、

Mana1,2Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Mana1,2Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Neu5Aca2,6Galb1,4GlcNAc、

Galb1,3GalNAcb1,4Galb1,4Glcb1,1Cer + Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Gala1,3(Fuca1,2)Gal、

Galb1,3GalNAc、

Galb1,6GlcNAc、

Mana1,6(Mana1,3)Man、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,3GlcNAc、

Mana1,2Man、

Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Gala1,3Gal、

Fuca1,2Galb1,4Glc、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,4(Fuca1,3)Glc、

GalNAca1-O-L-serine、

Neu5Aca2,3Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Galb1,4Glc、

Mana1,6Man、

Neu5Aca2,6GalNAca1-O-L-serine、

Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

Mana1,4Man、

Neu5Ac2,6GalNAca1-O-L-serine、

Neu5Aca2,6Galb1,4Glc、

Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Mana1,3Man、

Neu5Aca2,3Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

3'-(O-SO3H)Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

Neu5Aca2,3Galb1,4GlcNAc、

Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

から選択された少なくとも1つの糖鎖が結合している、糖鎖修飾リポソーム。(2)前記糖鎖の修飾結合密度が、0.0075～0.75mg糖鎖／mg脂質であることを特徴とする(1)に記載の糖鎖修飾リポソーム。(3)前記糖鎖がリンカーを介して前記リポソームの膜に結合していることを特徴とする(1)又は(2)に記載の糖鎖修飾リポソーム。(4)

前記リンカーが生体由来蛋白質であることを特徴とする(3)に記載の糖鎖修飾リポソーム。(5)前記リンカーがヒト血清アルブミンまたはウシ血清アルブミンであることを特徴とする(4)に記載の糖鎖修飾リポソーム。(6)前記糖鎖修飾リポソームが、リポソーム膜またはリンカーの少なくとも一方に親水性化合物を結合させることにより親水性化されていることを特徴とする(1)～(5)のいずれかに記載の糖鎖修飾リポソーム。(7)前記リポソームと前記糖鎖が、ペプチド結合により結合していることを特徴とする(1)～(6)のいずれかに記載の糖鎖修飾リポソーム。(8)前記リポソームの膜上にあるガングリオシドと前記リンカーが共有結合により結合し、該リンカーの末端がペプチド結合により結合していることを特徴とする(3)に記載の糖鎖修飾リポソーム。(9)前記親水性化合物が、低分子の親水性化合物、好ましくは少なくとも1つのOH基を有する低分子の親水性化合物、さらに好ましくは、少なくとも2つのOH基を有する低分子の親水性化合物であることを特徴とする、又はトリス(ヒドロキシアルキル)アミノアルカンであることを特徴とする(1)に記載の糖鎖修飾リポソーム。(10)(1)～(9)のいずれか1項に記載の糖鎖修飾リポソーム及び薬剤を含有することを特徴とする薬剤送達組成物。(11)前記薬剤が、医薬、研究試薬、化粧品および機能性食品から選択される物質であることを特徴とする(10)に記載の薬剤送達組成物。(12)前記薬剤が、抗癌剤、抗炎症剤、バイオ医薬品又はビタミン剤であることを特徴とする(10)又は(11)に記載の薬剤送達組成物。(13)前記薬剤送達組成物が経口投与されるものであることを特徴とする(10)～(12)のいずれかに記載の薬剤送達組成物。(14)前記薬剤送達組成物が経口投与されるものであることを特徴とする(10)～(12)のいずれかに記載の薬剤送達組成物。

発明の効果

[0013] 本発明によって、経口投与に有用な糖鎖修飾リポソームならびにその製造法およびその利用法が提供される。本発明の糖鎖修飾リポソームは、目的送達部位に所望の薬物を提供することが可能なDDS製剤開発の幅を大いに広げるものである。本発明により、癌治療、遺伝子治療、再生医療などの各分野での新しい治療を実現させるために必要なデリバリーシステムの開発・実用化が可能となる。このような経口投与に有用な種々の糖鎖修飾リポソームは、本発明によって初めて提供されるものである。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]本発明において使用され得る糖鎖修飾リポソームの製造模式図である。

[図2]図2は、ドキソルビシン封入リポソーム番号155の尾静注投与での担癌マウスにおける制癌効果を示す図である。

[図3]図3は、ドキソルビシン封入リポソーム番号155の尾静注投与での担癌マウスにおける腫瘍血管から腫瘍組織へのドキソルビシンの集積効果を示す蛍光顕微鏡写真である。左側並びに右側の画像は、同一腫瘍組織のそれぞれ緑色並びに赤色の蛍光顕微鏡写真である。

[図4]図4は、ドキソルビシン封入リポソーム番号237の経口投与での担癌マウスにおける制癌効果を示す図である。

[図5]図5は、ドキソルビシン封入リポソーム番号237の経口投与での担癌マウスにおける腫瘍血管から腫瘍組織へのドキソルビシン集積効果を示す蛍光顕微鏡写真である。左側並びに右側の画像は、同一腫瘍組織のそれぞれ緑色並びに赤色の蛍光顕微鏡写真である。

[図6]図6は、IC50を計算するときのグラフである。X軸には、対象となる薬物の濃度がふられ、Y軸には結合したリガンドの量を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0015] 以下、本発明を最良の形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞(例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など)は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当上記分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書(定義を含めて)が優先する。

[0016] 以下に提供される実施形態は、本発明のよりよい理解のために提供されるものであり、本発明の範囲は以下の記載に限定されるべきでないことが理解される。従って、当

業者は、本明細書中の記載を参酌して、本発明の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。

[0017] 以下に本明細書において特に使用される用語の定義を適宜説明する。

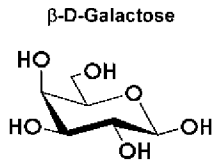
[0018] 本明細書において「糖鎖」とは、単位糖（単糖および／またはその誘導体）が1つ以上連なってできた化合物をいう。単位糖が2つ以上連なる場合は、各々の単位糖同士の間は、グリコシド結合による脱水縮合によって結合する。このような糖鎖としては、例えば、生体中に含有される多糖類（グルコース、ガラクトース、マンノース、フコース、キシロース、Ｎ－アセチルグルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、シアル酸ならびにそれらの複合体および誘導体）の他、分解された多糖、糖蛋白質、プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、糖脂質などの複合生体分子から分解または誘導された糖鎖など広範囲なものが挙げられるがそれらに限定されない。したがって、本明細書では、糖鎖は、「多糖（ポリサッカリド）」、「糖質」、「炭水化物」と互換可能に使用され得る。また、特に言及しない場合、本明細書において「糖鎖」は、糖鎖および糖鎖含有物質の両方を包含することがある。代表的には、約20種類の単糖（グルコース、ガラクトース、マンノース、フコース、キシロース、Ｎ－アセチルグルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、シアル酸ならびにそれらの複合体および誘導体など）が鎖状につながった物質で、生体の細胞内外の蛋白質や脂質に付いている。単糖の配列によって機能が異なり、通常は複雑に枝分かれしていて、人体には数百種類以上の多様な構造の糖鎖があると予想されており、さらに、人体において有用な構造は数万種類以上あると考えられている。細胞間での分子・細胞認識機能など蛋白質や脂質が生体内で果たす高次機能に関係していると見られているが、そのメカニズムは未解明の部分が多い。核酸、蛋白質に次ぐ第3の生命鎖として現在のライフサイエンスで注目されている。とりわけ、細胞認識におけるリガンド（情報分子）としての糖鎖の機能が期待され、その高機能材料開発への応用が研究されている。

[0019] 本明細書において「糖」または「単糖」とは、少なくとも1つの水酸基および少なくとも1つのアルデヒド基またはケトン基を含む、ポリヒドロキシアルデヒドまたはポリヒドロキシケトンをいい、糖鎖の基本単位を構成する。本明細書において、糖はまた、炭水化物ともいい、両者は互換的に用いられる。本明細書において、特に言及するときは、糖

鎖は、1つ以上糖が連なった鎖または配列をいい、糖または単糖というときは、糖鎖を構成する1つの単位をいう。ここで、n＝2、3、4、5、6、7、8、9および10であるものを、それぞれジオース、トリオース、テトロース、ペントース、ヘキソース、ヘプトース、オクトース、ノノースおよびデコースという。一般に鎖式多価アルコールのアルデヒドまたはケトンに相当するもので、前者をアルドース，後者をケトースという。本発明では、いずれの形式のものでも使用され得る。

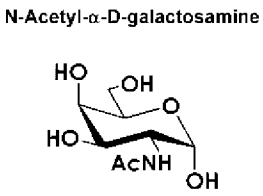
[0020] 本発明において糖を記載するために使用する命名法および略称は、通常の命名法に従う。例えば、β－D－ガラクトース

[0021] [化1]



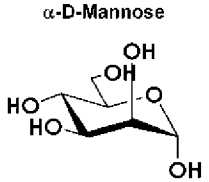
[0022] は、Gal;N－アセチル－α－D－ガラクトサミン

[0023] [化2]



[0024] は、GalNAc；α－D－マンノース

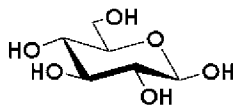
[0025] [化3]



[0026] は、Man；β－D－グルコース

[0027] [化4]

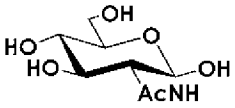
β-D-Glucose



[0028] は、Glc;N－アセチル－β－D－グルコサミン

[0029] [化5]

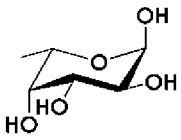
N-Acetyl-β-D-glucosamine



[0030] は、GlcNAc;α－L－フコース

[0031] [化6]

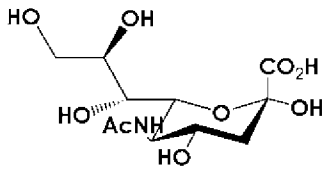
α-L-Fucose



[0032] は、Fuc;α－N－アセチルノイラミン酸

[0033] [化7]

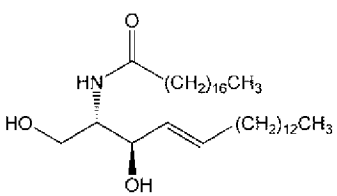
α-N-Acetyl neuraminic acid



[0034] は、Neu5Ac;セラミド

[0035] [化8]

Ceramide



[0036] は、Cer;L－セリン$CH_2(OH)CH(COOH)NH_2$は、Serにより表す。なお、Cerは

通常脂質に分類されるが、本明細書では、糖鎖を構成する糖の一種の定義にも入ることから特に言及しない限り、糖として扱う。また、Serは通常アミノ酸に分類されるが、本明細書では、糖鎖を構成する糖の一種の定義にも入ることから特に言及しない限り、糖として扱う。環状の2つのアノマーは、αおよびβにより表す。表示上の理由により、aまたはbと表すことがある。従って、本明細書において、αとa、βとbは、アノマー表記については交換可能に使用される。

[0037] 本明細書において、ガラクトースとは、任意の異性体を指すが、代表的にはβ－D－ガラクトースであり、特に言及しないときには、β－D－ガラクトースを指すものとして使用される。

[0038] 本明細書において、アセチルガラクトサミンとは、任意の異性体を指すが、代表的にはN－アセチル－α－D－ガラクトサミンであり、特に言及しないときには、N－アセチル－α－D－ガラクトサミンを指すものとして使用される。

[0039] 本明細書において、マンノースとは、任意の異性体を指すが、代表的にはα－D－マンノースであり、特に言及しないときには、α－D－マンノースを指すものとして使用される。

[0040] 本明細書において、グルコースとは、任意の異性体を指すが、代表的にはβ－D－グルコースであり、特に言及しないときには、β－D－グルコースを指すものとして使用される。

[0041] 本明細書において、アセチルグルコサミンとは、任意の異性体を指すが、代表的にはN－アセチル－β－D－グルコサミンであり、特に言及しないときには、N－アセチル－β－D－グルコサミンを指すものとして使用される。

[0042] 本明細書において、フコースとは、任意の異性体を指すが、代表的にはα－L－フコースであり、特に言及しないときには、α－L－フコースを指すものとして使用される。

[0043] 本明細書において、アセチルノイラミン酸とは、任意の異性体を指すが、代表的にはα－N－アセチルノイラミン酸であり、特に言及しないときにはα－N－アセチルノイラミン酸を指すものとして使用される。

[0044] 本明細書において、セリンとは、任意の異性体を指すが、代表的にはL－セリンであ

り、特に言及しないときにはL－セリンを指すものとして使用される。

[0045] 本明細書において、糖の表示記号、呼称、略称(Glcなど)などは、単糖を表すときと、糖鎖中で使用されるときとは、異なることに留意する。糖鎖中、単位糖は、結合先の別の単位糖との間に脱水縮合があるので、相方から水素または水酸基を除いた形で存在することになる。従って、これらの糖の略号は、単糖を表すときに使用されるときは、すべての水酸基が存在するが、糖鎖中で使用されるときは、水酸基が結合先の糖の水酸基とが脱水縮合されて酸素のみが残存した状態を示していることが理解される。

[0046] 糖が、アルブミンと共有結合されるときには、糖の還元末端がアミノ化され、そのアミン基を介してアルブミンなどの他の成分に結合することができるが、その場合は還元末端の水酸基がアミン基に置換されたものを指すことに留意する。

[0047] 単糖は一般に、グリコシド結合により結合されて二糖および多糖を形成する。環の平面に関する結合の向きは、αおよびβにより示す。2つの炭素の間の結合を形成する特定の炭素原子も記載する。

[0048] 本明細書において糖鎖は、

[0049] [化9]

単糖 アノマー 結合様式 単糖

[0050] により表される。従って、例えば、ガラクトースのC－1とグルコースのC－4との間のβグリコシド結合は、Galβ1，4Glcにより表される。

[0051] 糖鎖の分岐は、括弧により表し、結合する単位糖のすぐ左に配置して表記する。例えば、

[0052] [化10]

単糖 アノマー 結合様式 ( ) 単糖

[0053] と表され、括弧の中は、

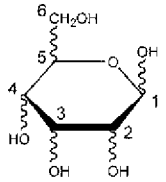
[0054] [化11]

単糖 アノマー 結合様式

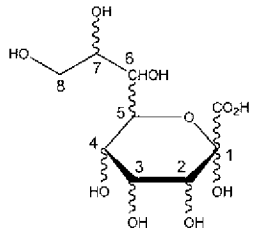
[0055] と表記される。従って、例えば、ガラクトースのC－1とグルコースのC－4との間がβ

グリコシド結合し、さらにこのグルコースのC－3がフコースのC－1とαグリコシド結合している場合、Galβ1，4(Fucα1，3)Glcと表される。単糖は、(潜在)カルボニル原子団になるだけ小さい番号を付けることを基本にして表される。有機化学命名法の一般基準では(潜在)カルボニル原子団より優位な原子団が分子中に導入されたときでも、通常上記の番号付けで表される。

[0056] [化12]



[0057] [化13]



[0058] 本明細書において使用される糖鎖としては、例えば、Gal、GalNAc、Man、Glc、GlcNAc、Fuc、Neu5AcおよびSerからなる群より選択される少なくとも1つの単位糖を有する糖鎖が挙げられる。そのような糖鎖としては、例えば、

Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc、

Neu5Aca2,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,8Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Galb1,4GlcNAc、

GalNAca1,3(Fuca1,2)Gal、

3'-(O-SO3H)Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Fuca1,2Gal、

Mana1,2Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Mana1,2Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Neu5Aca2,6Galb1,4GlcNAc、

Galb1,3GalNAcb1,4Galb1,4Glcb1,1Cer + Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Gala1,3(Fuca1,2)Gal、

Galb1,3GalNAc、

Galb1,6GlcNAc、

Mana1,6(Mana1,3)Man、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,3GlcNAc、

Mana1,2Man、

Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Gala1,3Gal、

Fuca1,2Galb1,4Glc、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,4(Fuca1,3)Glc、

GalNAca1-O-L-serine、

Neu5Aca2,3Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Galb1,4Glc、

Mana1,6Man、

Neu5Aca2,6GalNAca1-O-L-serine、

Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

Mana1,4Man、

Neu5Ac2,6GalNAca1-O-L-serine、

Neu5Aca2,6Galb1,4Glc、

Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Mana1,3Man、

Neu5Aca2,3Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

3'-(O-SO3H)Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

Neu5Aca2,3Galb1,4GlcNAc、

Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

ならびにそれらの2つ以上の組み合わせからなる群より選択される糖鎖が挙げられるが、これらに限定されない。2つ以上の組み合わせが使用可能な理由としては、理論に束縛されないが、上記糖鎖の各々が目的の送達部位の組織または細胞に局在するレクチンに対して特異性を有しており、混在してもその特異性を発揮すると考えられるからである。

[0059] 本明細書において糖鎖の組み合せは、含まれる糖鎖と糖鎖との間に「＋」を挿入することにより表される。例えば、Galβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1Cer＋Neu5Acα2，3Galβ1，3GalNAcβ1，4(Neu5Acα2，3)Galβ1，4Glcβ1，1Cer(リポソーム番号67)という表記は、Galβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1Cerという糖鎖とNeu5Acα2，3Galβ1，3GalNAcβ1，4(Neu5Acα2，3)Galβ1，4Glcβ1，1Cerという糖鎖が混在して含まれることを表す。

[0060] (リポソーム) 本明細書において「リポソーム」とは、通常、膜状に集合した脂質層および内部の水層から構成される閉鎖小胞を意味する。代表的に使用されるリン脂質のほか、コレステロール、糖脂質などを組み込ませることも可能である。リポソームは内部に水を含んだ閉鎖小胞であるため、水溶性の薬剤などを小胞内に保持させることも可能である。したがって、このようなリポソームによって、細胞膜を通過しえない薬物や遺伝子などを細胞内に送達するのに使われる。また、生体適合性も良いのでD

DS用のナノ粒子性キャリアー材料としての期待が大きい。

[0061] リポソームの調製は、当該分野において公知の任意の手法により製造することができる。例えば、その中でもコール酸透析法による方法が挙げられる。コール酸透析法では、a)脂質と界面活性剤の混合ミセルの調製、およびb)混合ミセルの透析により製造を実施する。次に本発明の糖鎖リポソームにおいて好ましい実施形態では、リンカーとしてタンパク質を使用することが好ましく、タンパク質に糖鎖が結合した糖タンパク質のリポソームへのカップリングは、以下の2段階反応によって行うことができる。a)リポソーム膜上のガングリオシド部分の過ヨウ素酸酸化、およびb)還元的アミノ化反応による酸化リポソームへの糖タンパク質のカップリングである。その反応フローの一例を図1に示す。このような手法によって望ましい糖鎖を含む糖タンパク質をリポソームに結合することができ、所望の糖鎖を有する多種多様な糖タンパク質・リポソームコンジュゲートを得ることができる。リポソームの純度や安定性を見るために粒径サイズ分布を調べることが非常に重要である。その方法として、ゲル濾過クロマト法(GPC)および走査型電顕(SEM)や動的光散乱法(DLS)などを使うことができる。ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、コレステロール、ジセチルリン酸(DCP)、ガングリオシドのモル比 35:45:5:15のタイプのリポソームを製造することができる。なお、このリポソームは4℃で数ヶ月保存しても安定である。リポソームのin vivoでの安定性は、マウスを使って調べることができる。リポソームをマウスに静注し、3時間後に採血して血清を調製し、孔径0.03μmの膜を用いて限外濾過を行いリポソームを精製し回収する。そのSEM観察の結果、このリポソームの形態はin vivoでの3時間処理・回収前後においても変化がないことを確認することができる。

[0062] 本発明の糖鎖修飾リポソームを構成する脂質としては、例えば、ホスファチジルコリン類、ホスファチジルエタノールアミン類、ホスファチジン酸類、長鎖アルキルリン酸塩類、糖脂質類(ガングリオシド類など)、ホスファチジルグリセロール類、スフィンゴミエリン類、コレステロール類等が挙げられる。

[0063] ホスファチジルコリン類としては、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン等が挙げられる。

[0064] ホスファチジルエタノールアミン類としては、ジミリストイルホスファチジルエタノールア

ミン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン等が挙げられる。

[0065] ホスファチジン酸類としては、ジミリストイルホスファチジン酸、ジパルミトイルホスファチジン酸、ジステアロイルホスファチジン酸が挙げられる。長鎖アルキルリン酸塩類としてはジセチルリン酸等が挙げられる。

[0066] 糖脂質類としては、ガラクトシルセラミド、グルコシルセラミド、ラクトシルセラミド、ホスフナチド、グロボシド、ガングリオシド類等が挙げられる。ガングリオシド類としては、ガングリオシドGM1(Galβ1, 3GalNAcβ1, 4(NeuAα2, 3)Galβ1, 4Glcβ1, 1'Cer)、ガングリオシドGDla、ガングリオシドGTlb等が挙げられる。

[0067] ホスファチジルグリセロール類としては、ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール等が好ましい。

[0068] このうち、ホスファチジン酸類、長鎖アルキルリン酸塩類、糖脂質類、およびコレステロール類はリポソームの安定性を上昇させる効果を有するので、構成脂質として添加するのが望ましい。例えば、本発明のリポソームを構成する脂質として、ホスファチジルコリン類(モル比0～70%)、ホスファチジルエタノールアミン類(モル比0～30%)、ホスファチジン酸類、および長鎖アルキルリン酸塩からなる群から選択される1種以上の脂質(モル比0～30%)、糖脂質類、ホスファチジルグリセロール類およびスフィンゴミエリン類からなる群から選択される1種以上の脂質(モル比0～40%)、ならびにコレステロール類(モル比0～70%)を含むものが挙げられる。ガングリオシドのような糖脂質を含むことが好ましい。アルブミンのようなリンカーの結合が容易になるからである。

[0069] 好ましい実施形態において、本発明におけるリポソームは、ガングリオシドを含ませてそれにペプチドなどのリンカーを結合させ、糖鎖を結合させることが可能である。

[0070] リポソームを作製するときに糖脂質を合わせることによって、この糖脂質中に含まれる糖鎖を構成成分として含む、本発明の糖鎖修飾リポソームを作製することができる。

[0071] (糖鎖修飾リポソーム) 1つの局面において、本発明は、糖鎖修飾リポソームを提供する。従来、生体内では所望の標的細胞または組織に十分にターゲティングするも

のは提供されてこなかった。本発明は、生体内の所望の標的細胞または組織に指向性有する糖鎖修飾リポソームを提供することにより、従来DDS材料では不可能であったターゲティングが可能になるという効果を有する。具体的な実施形態では、このような糖鎖修飾リポソームは、Gal、GalNAc、Man、Glc、GlcNAc、Fuc、Neu5AcおよびSerからなる群より選択される少なくとも1つの構造を有する糖鎖が結合されている。

[0072] 本明細書において「糖鎖修飾リポソーム」とは、糖鎖とリポソームとを含む物質をいい、好ましくは、糖鎖が直接または間接的に結合することによって修飾されたリポソームをいう。糖鎖がリポソームに結合した形態を具体的に表すと、 S－(M)－L （S:糖鎖、M:リンカー(あってもなくてもよい)、L:リポソーム、－:共有結合のような結合または架橋剤(例えば、3，3'－ジチオビス(スルホスクシニミジルプロピオネート)(DTSSP)))となる。

[0073] ガングリオシドをリポソームに入れる場合、本発明の糖鎖修飾リポソームは、 S－M－GS－L （GS:ガングリオシドの糖鎖部分)で表される。

[0074] より具体的に表すと、本明細書において、糖鎖修飾リポソームの「糖鎖のリポソーム近位端」とは、リポソームに対して最も近位にある糖鎖の末端部分をいう。糖鎖が分岐している場合は、該当する末端部分のすべてを近位端と呼ぶ。糖鎖のリポソーム近位端の糖は、好ましくは、Gal、GalNAc、Man、Glc、GlcNAc、SerまたはCerであり、特定の好ましい実施形態では、SerまたはCerである。

[0075] 「糖鎖のリポソーム最近位端」とは、リポソームに対して最も近位にある糖(単糖)をいう。従って、本明細書において、「糖鎖のリポソーム近位端に二糖以上からなる糖鎖が含まれる」というときは、糖鎖のリポソーム近位端には、糖鎖のリポソーム最近位端にある糖(単糖)のほかに、上記二糖以上からなる糖鎖中に含まれる他の糖(単糖;これは、最近位端の糖と同じであっても異なっていてもよい。)も含まれることが理解される。

[0076] 本明細書において、糖鎖修飾リポソームの「糖鎖のリポソーム遠位端」とは、リポソームに対して最も遠位にある糖鎖の末端部分をいう。糖鎖が分岐している場合は、該当する末端部分のすべてを遠位端と呼ぶ。糖鎖のリポソーム遠位端の糖は、好ましくは

、Gal、3'－(O－SO_3H)Gal、GalNAc、ManおよびFucまたはNeu5Acであり、特定の好ましい実施形態では、3'－(O－SO_3H)Galである。

[0077] 「糖鎖のリポソーム最遠位端」とは、リポソームに対して最も遠位にある糖(単糖)をいう。従って、本明細書において、「糖鎖のリポソーム遠位端に二糖以上からなる糖鎖が含まれる」というときは、糖鎖のリポソーム遠位端には、糖鎖のリポソーム最遠位端にある糖(単糖)のほかに、上記二糖以上からなる糖鎖中に含まれる他の糖(単糖;これは、最遠位端の糖と同じであっても異なっていてもよい。)も含まれることが理解される。

[0078] 特定の好ましい実施形態において、本発明の糖鎖修飾リポソームは、場所にかかわらず特定の糖鎖パターンを有し得る。「糖鎖パターン」とは、特定の糖鎖の種類、結合、アノマーによって決定されるパターンをいう。この糖鎖パターンは、腸粘膜を通過するのに好ましい糖鎖パターンである。理論に束縛されないが、特定の「相性のよい」パターンの糖鎖がどこかに含まれることによって腸粘膜に存在するポンプによる吸収経路に乗りやすくなるものと考えられる。本発明では、体系的に調査したところ、以下の糖鎖パターンを含むと「経口吸収がよい」ことがわかった。

[0079] 場所にかかわらず特定の糖鎖パターンを有し得る糖鎖のパターンとしては、例えば、以下が挙げられるが、これらに限定されない: 糖鎖修飾リポソームの糖鎖は、以下の構造:$R^1－X^1－X^2－R^2$を有し、ここで、該R^1および該R^2は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、Fuc、GalNAc、Gal、3'－(O－SO_3H)Gal、GlcNAc、ManおよびNeu5Acからなる群より選択され、そして該X^2は、Gal、Glc、GlcNAc、Ser、GalNAc、CerおよびManからなる群より選択される、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖は、以下の構造:$R^1－X^1－X^2－X^3－R^2$を有し、ここで、該R^1および該R^2は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、Fuc、Gal、GalNAc、GlcNAc、ManおよびNeu5Acからなる群より選択され、そして該X^2は、Gal、GlcNAc、GalNAcおよびManからなる群より選択され、そして該X^3は、Glc、GlcNAc、Gal、GalNAc、Ser、CerおよびManからなる群より選択される、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖は、以下の構造:$R^1－X^1－X^2－X^3－X^4－R^2$を有

し、ここで、該R^1および該R^2は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、Fuc、Gal、Neu5AcおよびManからなる群より選択され、そして該X^2は、Gal、GalNAc、GlcNAcおよびManからなる群より選択され、該X^3は、GlcNAc、GalNAc、GalおよびManからなる群より選択され、そして該X^4は、Gal、Glc、Man、CerおよびGlcNAcからなる群より選択される、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖は、以下の構造:$R^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-R^2$を有し、ここで、該$R^1$および該$R^2$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、Fuc、Neu5AcおよびManからなる群より選択され、該X^2は、GalまたはManであり、該X^3は、GlcNAc、GalNAcおよびManからなる群より選択され、該X^4は、Gal、GlcNAcおよびManからなる群より選択され、そして該X^5は、Glc、CerおよびGlcNAcからなる群より選択される、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖は、以下の構造:$R^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-R^2$を有し、ここで、該$R^1$および該$R^2$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、ManまたはNeu5Acであり、該X^2は、ManまたはGalであり、該X^3は、ManまたはGalNAcであり、該X^4は、ManまたはGalあり、該X^5は、GlcNAcまたはGlcあり、そして該X^6は、GlcNAcまたはCerである、パターン。

[0080] 特定の好ましい実施形態において、本発明の糖鎖修飾リポソームは、リポソーム遠位端側に特定の糖鎖パターンを有し得る。理論に束縛されないが、このリポソーム遠位端側の糖鎖構造は、糖鎖修飾リポソームの外側に存在するので腸粘膜に認識されやすいという特徴があると考えられる。本発明では、体系的に調査したところ、以下の糖鎖パターンが腸粘膜に認識されやすく、経口投与に適することがわかった。

[0081] リポソーム遠位端側に特定の糖鎖パターンを有し得る糖鎖パターンとしては、例えば、以下が挙げられるが、これらに限定されない： 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Fuc^1-A^2-R^Z$を有し、ここで該A^2は、Gal、GlcおよびGlcNAcからなる群より選択され、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖鎖である、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Fuc^1-A^2-A^3-R^Z$を有し、ここで該A^2は、GalまたはGlcNAcであり、該A^3は、Glc、GalおよびGlcNAcからなる群より選択され、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖鎖である、パターン； 糖鎖修飾リポソー

ムの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Fuc^1-A^2-A^3-A^4-R^Z$を有し、ここで該A^2は、GalまたはGlcNAcであり、該A^3は、GalまたはGlcNAcであり、該A^4は、GalまたはGlcであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖鎖である、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Fuc^1-A^2-A^3-A^4-A^5-R^Z$を有し、ここで該$A^2$は、Galであり、該$A^3$は、GlcNAcであり、該$A^4$は、Galであり、該$A^5$は、Glcであり、そして該$R^Z$は、水素であるか、または任意の糖鎖である、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Gal^1-B^2-R^Z$を有し、ここで該Gal^1は、硫酸化されていても硫酸化されていなくてもよく、該B^2は、Gal、GalNAc、GlcNAcおよびGlcからなる群より選択され、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Gal^1-B^2-B^3-R^Z$を有し、ここで該Gal^1は、硫酸化されていても硫酸化されていなくてもよく、該B^2は、GalNAcまたはGlcNAcであり、該B^3は、Galであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Gal^1-B^2-B^3-B^4-R^Z$を有し、ここで該Gal^1は、硫酸化されていても硫酸化されていなくてもよく、該B^2は、GalNAcまたはGlcNAcであり、該B^3は、Galであり、該B^4は、Glcであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Gal^1-B^2-B^3-B^4-B^5-R^Z$を有し、ここで該$Gal^1$は、硫酸化されていても硫酸化されていなくてもよく、該B^2は、GalNAcであり、該B^3は、Galであり、該B^4は、Glcであり、該B^5は、Cerであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$GalNAc^1-C^2-R^Z$を有し、ここで該C^2は、GalまたはSerであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Man^1-D^2-R^Z$を有し、ここで該D^2は、Manであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、パターン; 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Man^1-D^2-D^3-R$

^{Z}を有し、ここで該D^{2}は、Manであり、該D^{3}は、GlcNAcまたはManであり、そして該R^{Z}は、水素であるか、または任意の糖である、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Man^{1}-D^{2}-D^{3}-D^{4}-R^{Z}$を有し、ここで該$D^{2}$は、Manであり、該$D^{3}$は、ManまたはGlcNAcであり、該$D^{4}$は、ManまたはGlcNAcであり、そして該$R^{Z}$は、水素であるか、または任意の糖である、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Man^{1}-D^{2}-D^{3}-D^{4}-D^{5}-R^{Z}$を有し、ここで該$D^{2}$は、Manであり、該$D^{3}$は、Manであり、該$D^{4}$は、ManまたはGlcNAcであり、該$D^{5}$は、GlcNAcであり、そして該$R^{Z}$は、水素であるか、または任意の糖である、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Man^{1}-D^{2}-D^{3}-D^{4}-D^{5}-D^{6}-R^{Z}$を有し、ここで該$D^{2}$は、Manであり、該$D^{3}$は、Manであり、該$D^{4}$は、Manであり、該$D^{5}$は、GlcNAcであり、該$D^{6}$は、GlcNAcであり、そして該$R^{Z}$は、水素であるか、または任意の糖である、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Neu5Ac^{1}-E^{2}-R^{Z}$を有し、ここで該E^{2}は、GalまたはGalNAcであり、そして該R^{Z}は、水素であるか、または任意の糖である、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Neu5Ac^{1}-E^{2}-E^{3}-R^{Z}$を有し、ここで該$E^{2}$は、GalまたはGalNAcであり、該$E^{3}$は、GlcNAc、Glc、GalNAcおよびSerからなる群より選択され、そして該R^{Z}は、水素であるか、または任意の糖である、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Neu5Ac^{1}-E^{2}-E^{3}-E^{4}-R^{Z}$を有し、ここで該$E^{2}$は、Galであり、該$E^{3}$は、GlcおよびGalNAcからなる群より選択され、該E^{4}は、GalおよびCerからなる群より選択され、そして該R^{Z}は、水素であるか、または任意の糖である、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Neu5Ac^{1}-E^{2}-E^{3}-E^{4}-E^{5}-R^{Z}$を有し、ここで該$E^{2}$は、Galであり、該$E^{3}$は、GalNAcであり、該$E^{4}$は、Galであり、該$E^{5}$は、Glcであり、そして該$R^{Z}$は、水素であるか、または任意の糖である、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Neu5Ac^{1}-E^{2}-E^{3}-E^{4}-E^{5}-E^{6}-R^{Z}$を有し、ここで該$E^{2}$は、Galであり、該$E^{3}$は、GalNAcであり、該$E^{4}$は、G

alであり、該E^5は、Glcであり、該E^6は、Cerであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、パターン。

[0082] 特定の好ましい実施形態において、本発明の糖鎖修飾リポソームは、リポソーム近位端側に特定の糖鎖パターンを有し得る。この糖鎖パターンはリポソーム側にあり、理論に束縛されないが、糖鎖パターン自体が固定されており、腸粘膜による認識が安定的になされるので吸収性がよくなると考えられる。さらにこれらの構造パターンを有することにより、リポソームの安定性が向上されることも経口吸収性の向上に寄与しているものと考えられる。

[0083] リポソーム近位端側に特定の糖鎖パターンを有し得る糖鎖パターンとしては、例えば、以下が挙げられるが、これらに限定されない： 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-F^2-GlcNAc^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Gal、Fuc、GlcNAcおよび3'－(O－SO_3H)Galからなる群より選択され、ここで該$GlcNAc^3$はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-F^2-F^3-GlcNAc^4$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Man、FucおよびNeu5Acから選択される糖であり、該F^3は、GalまたはGlcNAcであり、ここで該$GlcNAc^4$はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-F^2-F^3-F^4-GlcNAc^5$を有し、ここで該F^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Manであり、該F^3は、Manであり、該F^4は、GlcNAcであり、ここで該$GlcNAc^5$はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-F^2-F^3-F^4-F^5-GlcNAc^6$を有し、ここで該$R^1$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Manであり、該F^3は、Manであり、該F^4は、Manであり、該F^5は、GlcNAcであり、ここで該$GlcNAc^6$はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-F^2-F^3-F^4-F^5-F^6-GlcNAc^7$を有し、ここで該$R^1$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Manであり、該F^3は、Manであり、該F^4は、Manであり、該

F^5は、Manであり、該F^6は、GlcNAcであり、ここで該$GlcNAc^7$はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-G^2-Gal^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該G^2は、Fuc、GalおよびGalNacからなる群より選択され、ここでGal^3はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-H^2-GalNAc^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該H^2は、Galであり、ここで$GalNAc^3$はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-I^2-Ser^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該I^2は、GalNAcであり、ここでSer^3はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-I^2-I^3-Ser^4$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該I^2は、Neu5Acであり、該I^3は、GalNAcであり、ここでSer^4はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-J^2-Glc^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該J^2は、GalまたはFucであり、ここでGlc^3はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-J^2-J^3-Glc^4$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該J^2は、Fuc、GlcNAcおよびNeu5Acからなる群より選択され、ここで該J^3は、Galであり、ここでGlc^4はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-J^2-J^3-J^4-Glc^5$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該J^2は、FucまたはGalであり、該J^3は、GlcNAcであり、該J^4は、Galであり、ここでGlc^5はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-J^2-J^3-J^4-J^5-Glc^6$を有し、ここで該$R^1$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該J^2は、Fucであり、該J^3は、Galであり、該J^4は、GlcNAcまたはGalNAcであり、該J^5は、Galであり、ここでGlc^6はリポソームの最近位端に存在する、パターン；

糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-K^2-Man^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該K^2は、Manであり、ここでMan^3はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-L^2-Cer^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該L^2は、Glcであり、ここでCer^3はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-L^2-L^3-Cer^4$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該L^2は、Galであり、該L^3は、Glcであり、ここでCer^4はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-L^2-L^3-L^4-Cer^5$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該L^2は、GalNAcまたはNeu5Acであり、該L^3は、Galであり、該L^4は、Glcであり、ここでCer^5はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-L^2-L^3-L^4-L^5-Cer^6$を有し、ここで該$R^1$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該L^2は、Galであり、該L^3は、GalNAcであり、該L^4は、Galであり、該L^5は、Glcであり、ここでCer^6はリポソームの最近位端に存在する、パターン； 糖鎖修飾リポソームの糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-L^2-L^3-L^4-L^5-L^6-Cer^7$を有し、ここで該$R^1$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該L^2は、Neu5Acであり、該L^3は、Galであり、該L^4は、GalNacであり、該L^5は、Galであり、該L^6は、Glcであり、ここでCer^7はリポソームの最近位端に存在する、パターン。

[0084] 特定の好ましい実施形態において、本発明の糖鎖修飾リポソームは、両端に特定の糖を有し得る。理論に束縛されないが、特定の糖を有することによって、糖鎖の腸粘膜に対する親和性が高まり、リポソームの安定性が向上されることも経口吸収性の向上に寄与しているものと考えられる。

[0085] 両端に特定の糖を有し得るパターンとしては、例えば、以下が挙げられるが、これらに限定されない： 糖鎖のリポソーム最近位端の糖が、GlcまたはGlcNAcであり、かつ前記糖鎖のリポソーム最遠位端の糖がGalまたはFucである、パターン； 糖鎖のリ

ポソーム最近位端の糖が、GlcNAcであり、かつ前記糖鎖のリポソーム最遠位端の糖がManである、パターン。

[0086] 本明細書において使用される糖鎖修飾リポソームには、限定ではないが、例えば、

Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc、

Neu5Aca2,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,8Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Galb1,4GlcNAc、

GalNAca1,3(Fuca1,2)Gal、

3'-(O-SO3H)Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Fuca1,2Gal、

Mana1,2Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Mana1,2Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Neu5Aca2,6Galb1,4GlcNAc、

Galb1,3GalNAcb1,4Galb1,4Glcb1,1Cer + Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Gala1,3(Fuca1,2)Gal、

Galb1,3GalNAc、

Galb1,6GlcNAc、

Mana1,6(Mana1,3)Man、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,3GlcNAc、

Mana1,2Man、

Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Gala1,3Gal、

Fuca1,2Galb1,4Glc、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,4(Fuca1,3)Glc、

GalNAca1-O-L-serine、

Neu5Aca2,3Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Galb1,4Glc、

Mana1,6Man、

Neu5Aca2,6GalNAca1-O-L-serine、

Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

Mana1,4Man、

Neu5Ac2,6GalNAca1-O-L-serine、

Neu5Aca2,6Galb1,4Glc、

Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Mana1,3Man、

Neu5Aca2,3Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

3'-(O-SO3H)Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

Neu5Aca2,3Galb1,4GlcNAc、

Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

ならびにそれらの2つ以上の任意の比率での組み合わせからなる群より選択された糖鎖により修飾されたリポソームが挙げられる。

[0087] 本明細書において使用される場合「リポソーム番号」とは、以下の表1、表2、表3に示

される糖鎖を結合した糖鎖修飾リポソームを参照する番号である。

[0088] 本明細書において使用される糖鎖修飾リポソームは、例えば、表1に示される糖鎖が腸管から血中への移行のために適切な密度で含まれ得る。

[0089] 本明細書において使用する場合、「修飾結合密度」とは、糖鎖修飾リポソームを作製する際に使用される糖鎖の量であり、リポソームの脂質1mgあたりに結合した糖鎖の密度(mg糖鎖／mg脂質)として表される。本発明の糖鎖修飾リポソームの結合密度は、理論に束縛されることを望まないが、経験的に、調製するときに使用した糖鎖の量は、リポソームに結合した糖鎖の密度にほぼ比例していることが分かっている。従って、本明細書では、特に言及しない限り、調製時に使用した量によって結合密度が確定される。インビトロにおいて、例えば、E－セレクチンを用いて間接的に決定することができる。本発明の糖鎖修飾リポソームは、リポソームに結合される糖鎖の種類と結合密度を選択することにより、目的の送達部位に対する指向性を制御することができる。以下、表1にリポソーム番号、糖鎖の構造、修飾結合密度およびその経口投与(経腸)指向性を示す。

[0090] [表1]

リポソーム番号	糖鎖の構造	修飾結合密度(mg糖鎖／mg脂質)	臓器指向性
22	Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3,Galb1,4Glc	0.75	++
27	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.5	+
29	Neu5Aca2,3Galb1,4Glc	0.5	+
40	GalNAca1,3(Fuca1,2)Gal	0.025	++
45	Fuca1,2Gal	0.025	+
50	Mana1,2Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.0385	+
53	Fuca1,2Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc	0.025	+
56	Mana1,2Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.042	++
67	Galb1,3GalNAcb1,4Galb1,4Glcb + Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb	各0.375	++
68	Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.035	+
69	Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc	0.025	++
70	Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc	0.5	++
71	Gala1,3(Fuca1,2)Gal	0.025	+
87	Galb1,3GalNAc	0.025	+
105	Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.031	++
117	Galb1,3GalNAc	0.5	+
120	Mana1,2Man	0.0075	+
125	Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.025	++
139	Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.5	++
142	Fuca1,2Gal	0.5	++
150	GalNAca1-O-L-serine	0.5	+
152	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.025	++
153	Galb1,6GlcNAc	0.5	++
154	Galb1,4GlcNAc	0.5	+
175	Gala1,3Gal	0.5	++
184	Neu5Aca2,6GalNAca1-O-L-serine	0.025	++
186	Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.0205	++
197	Mana1,4Man	0.0075	++
204	Galb1,4Glc	0.025	++
224	Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.0275	++
225	Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.025	++
230	Galb1,4GlcNAc	0.025	++
236	Fuca1,2Galb1,4Glc	0.5	+
237	Mana1,3Man	0.0075	++
240	3'-(O-SO3H)Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc	0.5	++
273	GalNAca1,3(Fuca1,2)Gal	0.5	++
285	Neu5Aca2,3Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.5	+
288	Galβ1,3(Fucα1,4)GlcNAc	0.025	++
290	Neu5Aca2,3Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc	0.5	++

[0091] 「＋＋」は、糖鎖の代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソーム(基準リポソーム)を経口投与した場合、投与10分後に腸管により吸収されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の4～6倍になることを表す。

[0092] 「＋」は、糖鎖の代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソーム(基準リポソーム)を経口投与した場合、投与10分後に腸管により吸収されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の3～4倍になることを表す。

[0093] 好ましくは、本発明の経口投与に適する糖鎖修飾リポソームは、上記の表1に示される種類の糖鎖および修飾結合密度ならびにそれらの組み合わせを用いて調製され

得る。理論に束縛されないが、一旦標的指向性が＋または＋＋であることがわかれば、2種以上の糖鎖を組み合せても同様の効果が期待できるからである。なぜなら、標的組織または標的細胞のレクチンが好ましいと認識する糖鎖は、組み合せても同様に好ましいと認識されるからである。

[0094] 本発明において使用される経口投与に適する糖鎖修飾リポソームは、好ましくは、リポソーム番号27、29、40、45、50、53、56、67、68、69、70、71、87、105、117、120、125、139、142、150、152、153、154、175、184、186、197、204、224、225、230、236、237、240、273、285、288または290であり得る。

[0095] 本明細書において使用される糖鎖修飾リポソームは、例えば表2に示される糖鎖が腫瘍への送達のために適切な密度で含まれ得る。

[0096] 本明細書で使用される場合、腫瘍への送達とは、線維肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、骨膜腫、中皮腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胃癌、食道癌、直腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮癌、頭部および頸部の癌、皮膚癌、脳の癌、扁平上皮癌、脂腺癌腫、乳頭状癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌腫、絨毛上皮癌、セミノーマ、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、小細胞性肺癌腫、非小細胞性肺癌種、膀胱癌腫、上皮細胞癌腫、グリオーマ、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、脳室上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽腫、網膜芽腫、白血病、リンパ腫、カポジ肉腫からなる群より選択される腫瘍への送達をいう。

[0097] 本明細書において使用する場合、「修飾結合密度」とは、糖鎖修飾リポソームを作製する際に使用される糖鎖の量であり、リポソームの脂質1mgあたりに結合した糖鎖の密度（mg糖鎖／mg脂質）として表される。本発明の糖鎖修飾リポソームの結合密度は、理論に束縛されることを望まないが、経験的に、調製するときに使用した糖鎖の量は、リポソームに結合した糖鎖の密度にほぼ比例していることが分かっている。従って、本明細書では、特に言及しない限り、調製時に使用した量によって結合密度が確定される。インビトロにおいて、例えば、Ｅ－セレクチンを用いて間接的に決定することができる。本発明の糖鎖修飾リポソームは、リポソームに結合される糖鎖の種

類と結合密度を選択することにより、目的の送達部位に対する指向性を制御することができる。以下、表2にリポソーム番号、糖鎖の構造、修飾結合密度およびその腫瘍指向性を示す。

[0098] [表2]

リポソーム番号	糖鎖の構造	修飾結合密度(mg糖鎖／mg脂質)	臓器指向性
22	Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3,Galb1,4Glc	0.75	+
27	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.5	++
29	Neu5Aca2,3Galb1,4Glc	0.5	++
38	Galb1,4GlcNAc	0.25	++
40	GalNAca1,3(Fuca1,2)Gal	0.025	+
41	3'-(O-SO3H)Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.25	+
45	Fuca1,2Gal	0.025	+
53	Fuca1,2Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc	0.025	+
60	Neu5Aca2,6Galb1,4GlcNAc	0.025	++
68	Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.035	+
69	Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc	0.025	++
71	Gala1,3(Fuca1,2)Gal	0.025	+
87	Galb1,3GalNAc	0.025	++
91	Galb1,6GlcNAc	0.25	+
93	Mana1,6(Mana1,3)Man	0.011	++
96	Galb1,3GalNAc	0.25	++
105	Manα1,6(Manα1,3)Manα1,6(Manα1,2Manα1,3)Manβ1,4GlcNAcβ1,4GlcNAc	0.031	+
106	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.25	+
111	Galb1,3GlcNAc	0.5	+
116	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.025	++
117	Galb1,3GalNAc	0.5	+
120	Mana1,2Man	0.0075	+
125	Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.025	++
139	Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.5	+
150	GalNAca1-O-L-serine	0.5	++
151	Neu5Aca2,3Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.25	+
152	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.025	++
153	Galb1,6GlcNAc	0.5	+
154	Galb1,4GlcNAc	0.5	++
155	Mana1,6Man	0.0075	++
184	Neu5Aca2,6GalNAca1-O-L-serine	0.025	++
186	Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.0205	+
189	Neu5Aca2,6Galb1,4Glc	0.0205	++
191	Fucα1,2Galβ1,3(Fucα1,4)GlcNAc	0.025	+
195	GalNAca1-O-L-serine	0.25	++
197	Mana1,4Man	0.0075	+
204	Galb1,4Glc	0.025	++
209	Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3,Galb1,4Glc	0.25	+
213	Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.25	++
218	Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer	0.75	-
220	Galb1,3GlcNAc	0.25	+
224	Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.0275	++
225	Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.025	+
229	Galb1,6GlcNAc	0.025	++
230	Galb1,4GlcNAc	0.025	++
233	Fuca1,2Galb1,4Glc	0.025	++
234	GalNAca1-O-L-serine	0.025	++
235	Galb1,4Glc	0.25	++
236	Fuca1,2Galb1,4Glc	0.5	+
237	Manα1,3Man	0.0075	++
240	3'-(O-SO3H)Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc	0.5	+
263	Neu5Acα2,3Galβ1,4GlcNAc	0.025	++
285	Neu5Aca2,3Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.5	++
288	Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc	0.025	++
290	Neu5Aca2,3Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc	0.5	+
292	Neu5Aca2,6GalNAca1-O-L-serine	0.5	++
295	Neu5Aca2,6Galb1,4GlcNAc	0.25	+

[0099] 「＋＋」は、糖鎖の代わりにGalβ1，3GalNAcβ1，4(Neu5Acα2，3)Galβ1，4Glcβ1，1Cerを結合させたリポソーム(基準リポソーム)を静脈注射した場合、静脈

注射5分後に腫瘍に送達されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の2～4倍になることを表す。

[0100] 「＋」は、糖鎖の代わりにGalβ1，3GalNAcβ1，4(Neu5Acα2，3)Galβ1，4Glcβ1，1Cerを結合させたリポソーム(基準リポソーム)を静脈注射した場合、静脈注射5分後に腫瘍に送達されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の1～2倍になることを表す。

[0101] トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソームを基準リポソームとする場合、「＋＋」は、静脈注射5分後に腫瘍に送達されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の1．5～2．5倍になることを表す。

[0102] トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソームを基準リポソームとする場合、「＋」は、静脈注射5分後に腫瘍に送達されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の1．1～1．4倍になることを表す。

[0103] トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソームは腫瘍指向性をわずかに有するので、基準リポソームとしてGalβ1，3GalNAcβ1，4(Neu5Acα2，3)Galβ1，4Glcβ1，1Cerを使用した。

[0104] 好ましくは、本発明の腫瘍への送達に適する糖鎖修飾リポソームは、上記の表2に示される種類の糖鎖および修飾結合密度ならびにそれらの組み合わせを用いて調製され得る。理論に束縛されないが、一旦標的指向性が＋または＋＋であることがわかれば、2種以上の糖鎖を組み合せても同様の効果が期待できるからである。なぜなら、標的組織または標的細胞のレクチンが好ましいと認識する糖鎖は、組み合せても同様に好ましいと認識されるからである。

[0105] 本発明において使用される腫瘍への送達に適する糖鎖修飾リポソームは、好ましくは、リポソーム番号22、27、29、38、40、41、45、53、60、68、69、71、87、91、93、96、105、106、111、116、117、120、125、139、150、151、152、153、154、155、184、186、189、191、195、197、204、209、213、218、220、224、225、229、230、233、234、235、236、237、240、263、285、288、290、292、または295であり得る。

[0106] 本明細書において使用される糖鎖修飾リポソームは、例えば表3に示される糖鎖が

炎症部位への送達のために適切な密度で含まれ得る。

[0107] 本明細書で使用される場合、炎症部位への送達とは、物理的、化学的、または生物学的作用物質による損傷や異常刺激によって罹患した血管および隣接する組織に起こる細胞学的・組織学的反応の動的な複合体からなる基本的な病理学上の過程の生じている領域への送達をいう。炎症部位であるかどうかは、炎症性物質(プロスタグランジン類、ロイコトリエン類等)を検出することによって確認することができる。

[0108] 本明細書において使用する場合、「修飾結合密度」とは、糖鎖修飾リポソームを作製する際に使用される糖鎖の量であり、リポソームの脂質1mgあたりに結合した糖鎖の密度(mg糖鎖／mg脂質)として表される。本発明の糖鎖修飾リポソームの結合密度は、理論に束縛されることを望まないが、経験的に、調製するときに使用した糖鎖の量は、リポソームに結合した糖鎖の密度にほぼ比例していることが分かっている。従って、本明細書では、特に言及しない限り、調製時に使用した量によって結合密度が確定される。インビトロにおいて、例えば、E－セレクチンを用いて間接的に決定することができる。本発明の糖鎖修飾リポソームは、リポソームに結合される糖鎖の種類と結合密度を選択することにより、目的の送達部位に対する指向性を制御することができる。以下、表3にリポソーム番号、糖鎖の構造、修飾結合密度およびその炎症部位への指向性を示す。

[0109] [表3]

リポソーム番号	糖鎖の構造	修飾結合密度(mg糖鎖／mg脂質)	炎症部位指向性
22	Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3,Galb1,4Glc	0.75	++
27	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.5	++
38	Galβ1,4GlcNAc	0.25	++
40	GalNAca1,3(Fuca1,2)Gal	0.025	+
41	3'-(O-SO3H)Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.25	+
50	Mana1,2Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.0385	+
53	Fuca1,2Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc	0.025	+
56	Mana1,2Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.042	+
60	Neu5Aca2,6Galb1,4GlcNAc	0.025	++
68	Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.035	+
69	Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc	0.025	++
70	Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc	0.5	++
71	Gala1,3(Fuca1,2)Gal	0.025	+
76	Fuca1,2Gal	0.25	+
87	Galb1,3GalNAc	0.025	++
91	Galb1,6GlcNAc	0.25	++
93	Mana1,6(Mana1,3)Man	0.011	++
96	Galb1,3GalNAc	0.25	++
105	Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.031	++
106	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.25	++
111	Galb1,3GlcNAc	0.5	+
116	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.025	++
117	Galb1,3GalNAc	0.5	+
120	Mana1,2Man	0.0075	+
125	Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.025	++
137	Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.024	+
139	Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.5	++
146	Galb1,4(Fuca1,3)Glc	0.25	++
150	GalNAca1-O-L-serine	0.5	++
151	Neu5Aca2,3Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.25	+
152	Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.025	++
153	Galb1,6GlcNAc	0.5	++
154	Galb1,4GlcNAc	0.5	++
155	Mana1,6Man	0.0075	++
183	Galb1,4GlcNAc	0.5	+
184	Neu5Aca2,6GalNAca1-O-L-serine	0.025	++
186	Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.0205	+
189	Neu5Aca2,6Galb1,4Glc	0.0205	++
191	Fucα1,2Galβ1,3(Fucα1,4)GlcNAc	0.025	+
195	GalNAca1-O-L-serine	0.25	++
197	Mana1,4Man	0.0075	+
199	Neu5Ac2,6GalNAcα1-O-L-serine	0.25	++
204	Galb1,4Glc	0.025	++
209	Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3,Galb1,4Glc	0.25	+
213	Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc	0.25	++
218	Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer	0.75	-
220	Galb1,3GlcNAc	0.25	++
224	Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc	0.0275	++
229	Galb1,6GlcNAc	0.025	++
230	Galb1,4GlcNAc	0.025	++
233	Fuca1,2Galb1,4Glc	0.025	++
234	GalNAca1-O-L-serine	0.025	++
235	Galb1,4Glc	0.25	++
237	Mana1,3Man	0.0075	++
240	3'-(O-SO3H)Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc	0.5	+
263	Neu5Acα2,3Galβ1,4GlcNAc	0.025	++
288	Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc	0.025	+
290	Neu5Aca2,3Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc	0.5	++
292	Neu5Acα2,6GalNAcα1-O-L-serine	0.5	++
295	Neu5Aca2,6Galb1,4GlcNAc	0.25	+

「＋＋」は、糖鎖の代わりにGalβ1，3GalNAcβ1，4(Neu5Acα2，3)Galβ1，4Glcβ1，1Cerを結合させたリポソーム(基準リポソーム)を静脈注射した場合、静脈

注射5分後に炎症部位に送達されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の2～8倍になることを表す。

[0110] 「＋」は、糖鎖の代わりにGalβ1，3GalNAcβ1，4(Neu5Acα2，3)Galβ1，4Glcβ1，1Cerを結合させたリポソーム(基準リポソーム)を静脈注射した場合、静脈注射5分後に炎症部位に送達されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の1～2倍になることを表す。

[0111] トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソームを基準リポソームとする場合、「＋＋」は、静脈注射5分後に炎症部位に送達されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の1．5～4．9倍になることを表す。

[0112] トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソームを基準リポソームとする場合、「＋」は、静脈注射5分後に炎症部位に送達されたリポソームの平均値が基準リポソームの平均値の1．2～1．5倍になることを表す。

[0113] トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソームは炎症部位への指向性をわずかに有するので、基準リポソームとしてGalβ1，3GalNAcβ1，4(Neu5Acα2，3)Galβ1，4Glcβ1，1Cerを使用した。

[0114] 好ましくは、本発明の炎症部位への送達に適する糖鎖修飾リポソームは、上記の表3に示される種類の糖鎖および修飾結合密度ならびにそれらの組み合わせを用いて調製され得る。理論に束縛されないが、一旦標的指向性が＋または＋＋であることがわかれば、2種以上の糖鎖を組み合せても同様の効果が期待できるからである。なぜなら、標的組織または標的細胞のレクチンが好ましいと認識する糖鎖は、組み合せても同様に好ましいと認識されるからである。

[0115] 本発明において使用される炎症部位への送達に適する糖鎖修飾リポソームは、好ましくは、リポソーム番号22、27、38、40、41、50、53、56、60、68、69、70、71、76、87、91、93、96、105、106、111、116、117、120、125、137、139、146、150、151、152、153、154、155、183、184、186、189、191、195、197、199、204、209、213、218、220、224、229、230、233、234、235、237、240、263、288、290、292、または295であり得る。

[0116] 上記の表に記載されるような本発明の好ましい糖鎖修飾リポソームは、以下の方法に

よって製造され得る。具体的には、この方法は、(a)リポソームを提供する工程;(b)該リポソームを親水性化処理する工程;(c)必要に応じて、該親水性化処理されたリポソームにリンカーを結合させて、リンカー結合リポソームを生成する工程;および(d)該リポソームに、上記表3に記載される糖鎖を結合させて糖鎖修飾リポソームを生成する工程を包含する。

[0117] 好ましくは、この方法において、工程(b)のリポソームを親水性化処理する工程は、リポソームの脂質膜上またはリンカー上に、直接または間接的に低分子量の親水性化合物を結合することによって実施され、工程(c)において使用されるリンカーは、ヒト由来のタンパク質であり、かつ工程(d)において、該リポソームに、直接または間接的に糖鎖を結合させる条件下で、糖鎖を結合させて糖鎖修飾リポソームを生成する。

[0118] リポソームとリンカー、リンカーと糖鎖とは、二官能性架橋剤(例えば、DTSSP)などを利用して結合されることが好ましい。

[0119] 本発明の糖鎖修飾リポソームは、薬剤または遺伝子を封入または結合し得る薬剤としては、例えば、バイオ医薬品またはバイオ治療用物質(例えば、siRNA、shRNA、siRNA誘導体、shRNA誘導体、RNA、RNA誘導体、DNA、DNA誘導体、モノクローナル抗体、ワクチン、インターフェロン、ホルモン、プロスタグランジン、転写因子、組換えタンパク質、抗体医薬、核酸> 医薬、遺伝子治療薬)、アルキル化系抗癌剤、代謝拮抗剤、植物由来抗癌剤、抗癌性抗生物質、生物学的応答調節剤(biological response modifiers:BRM)・サイトカイン類、白金錯体系抗癌剤、免疫療法剤、ホルモン系抗癌剤、モノクローナル抗体等の腫瘍用薬剤、中枢神経用薬剤、末梢神経系・感覚器官用薬剤、呼吸器疾患治療薬剤、循環器用薬剤、消化器官用薬剤、ホルモン系用薬剤、泌尿器・生殖器用薬剤、ビタミン・滋養強壮剤、代謝性医薬品、抗生物質・化学療法薬剤、検査用薬剤、抗炎症剤、眼疾患薬剤、中枢神経系薬剤、自己免疫系薬剤、循環器系薬剤、糖尿病、高脂血症のような生活習慣病薬剤、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、抗菌薬、抗ウイルス薬、血管新生抑制剤、サイトカイン、ケモカイン、抗サイトカイン抗体、抗ケモカイン抗体、抗サイトカイン・ケモカイン受容体抗体、siRNA、shRNA、miRNA、smRNA、アンチセンスRNAまたはODNまたはDNAのような遺伝子治療関連の核酸製剤、神経保護因子、抗体医薬、分子標的薬、骨

粗鬆症・骨代謝改善薬、神経ペプチド、生理活性ペプチド・蛋白質が挙げられるが、これらに限定されない。

[0120] 本明細書において使用される場合、「リンカー」とは、糖鎖とリポソーム表面との結合を介在する分子である。本発明の糖鎖修飾リポソームにおいて、糖鎖はリンカーを介してリポソーム表面に結合してもよい。リンカーは、当業者が適宜選択することができるが、生体適合性であるものが好ましく、より好ましくは、薬学的に受容可能である。本明細書において使用されるリンカーとしては、例えば、生体由来蛋白質、好ましくは、ヒト由来蛋白質、より好ましくは、ヒト由来血清蛋白質、さらにより好ましくは、ヒト血清アルブミンまたはウシ血清アルブミンであり得る。特に、ヒト血清アルブミンを使用する場合は、各組織に対する取り込みが多いことがマウスについての実験により確かめられている。

[0121] 本明細書において「架橋剤」とは、橋をかけるように，鎖式高分子の分子間で化学結合を形成させることをいう。代表的には、脂質、タンパク質、ペプチド、糖鎖などの高分子と他の分子（例えば、脂質、タンパク質、ペプチド、糖鎖）との間に作用し、分子内または分子間で，　共有結合のなかったところを結ぶ共有結合を形成させる薬剤をいう。本明細書においては、リポソームと糖鎖とはこの架橋剤によって共有結合が形成されていてもよく、あるいは、リンカーを介し、かつ、そのリンカーと糖鎖との間、およびリンカーとリポソームとの間が架橋剤によって結合されていてもよい。架橋剤は、架橋を目的とする標的によって変動し、例えば、アルデヒド類（例えば、グルタルアルデヒド）、カルボジイミド類、イミドエステル類など挙げることができるがそれらに限定されない。アミノ基含有物質を架橋する場合、アルデヒド含有基、例えば、グルタルアルデヒドを用いることができる。具体的には、例えば、ビススルホスクシニミジルスベラート、ジスクシニミジルグルタレート、ジチオビススクシニミジルプロピオネート、ジスクシニミジルスベラート、3，3’－ジチオビス（スルホスクシニミジルプロピオネート）、エチレングリコールビススクシニミジルスクシネート、エチレングリコールビススルホスタシニミジルスクシネート等の2価試薬などを使用することができる。

[0122] 本明細書において使用される用語「蛋白質」、「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」および「ペプチド」は、本明細書において同じ意味で使用され、任意の長さのアミノ酸のポ

リマーをいう。このポリマーは、直鎖であっても分岐していてもよく、環状であってもよい。アミノ酸は、天然のものであっても非天然のものであってもよく、改変されたアミノ酸であってもよい。この用語はまた、複数のポリペプチド鎖の複合体へとアセンブルされたものを包含し得る。この用語はまた、天然または人工的に改変されたアミノ酸ポリマーも包含する。そのような改変としては、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化または任意の他の操作もしくは改変（例えば、標識成分との結合体化）。この定義にはまた、例えば、アミノ酸の1または2以上のアナログを含むポリペプチド（例えば、非天然のアミノ酸などを含む）、ペプチド様化合物（例えば、ペプトイド）および当該分野において公知の他の改変が包含される。

[0123] 本明細書では、特に言及するときは、「蛋白質」は、比較的大きな分子量を有するアミノ酸のポリマーまたはその改変体を指し、「ペプチド」というときは、比較的小さな分子量を有するアミノ酸のポリマーまたはその改変体を指すことがあることが理解されるべきである。そのような分子量としては、たとえば、約30kDa、好ましくは約20kDa、より好ましくは約10kDaなどを挙げることができるがそれらに限定されない。

[0124] 本明細書中で使用される場合、「生体由来蛋白質」とは、生物に由来する蛋白質をいい、どの生物（たとえば、任意の種類の多細胞生物（例えば、動物（たとえば、脊椎動物、無脊椎動物）、植物（たとえば、単子葉植物、双子葉植物など）など））由来の蛋白質でもよい。好ましくは、脊椎動物（たとえば、メクラウナギ類、ヤツメウナギ類、軟骨魚類、硬骨魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳動物など）由来の蛋白質、より好ましくは、哺乳動物（例えば、単孔類、有袋類、貧歯類、皮翼類、翼手類、食肉類、食虫類、長鼻類、奇蹄類、偶蹄類、管歯類、有鱗類、海牛類、クジラ目、霊長類、齧歯類、ウサギ目など）由来の蛋白質が用いられる。さらに好ましくは、霊長類（たとえば、チンパンジー、ニホンザル、ヒト）由来の蛋白質が用いられる。最も好ましくは投与を目的とする生体由来の蛋白質が用いられる。

[0125] 本明細書で使用される場合「ヒト由来血清蛋白質」は、ヒトの血液が自然に凝固したときに残る液体部分に含まれる蛋白質をいう。

[0126] 本明細書で使用される場合、「ヒト血清アルブミン」は、ヒトの血清中に含まれるアルブミンをいい、「ウシ血清アルブミン」は、ウシの血清中に含まれるアルブミンをいう。

[0127] 本発明における糖鎖修飾リポソームは、リポソーム膜またはリンカーの少なくとも一方が親水性化合物、好ましくは、トリス(ヒドロキシアルキル)アミノアルカンを結合させることにより親水性化されていてもよい。

[0128] 本明細書中で使用される場合、「親水性化」は、リポソーム表面に親水性化合物を結合させることをいう。親水性化に用いる化合物としては、低分子の親水性化合物、好ましくは少なくとも1つのOH基を有する低分子の親水性化合物、さらに好ましくは、少なくとも2つのOH基を有する低分子の親水性化合物が挙げられる。また、さらに少なくとも1つのアミノ基を有する低分子の親水性化合物、すなわち分子中に少なくとも1つのOH基と少なくとも1つのアミノ基を有する親水性化合物が挙げられる。親水性化合物は、低分子なので、糖鎖に対する立体障害となりにくく標的細胞膜面上のレクチンによる糖鎖分子認識反応の進行を妨げることはない。また、親水性化合物には、本発明の糖鎖修飾リポソームにおいて、レクチン等の特定の標的を指向するために用いられるレクチンが結合し得る糖鎖は含まれない。このような親水性化合物として、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどを含むトリス(ヒドロキシアルキル)アミノアルカン等のアミノアルコール類等が挙げられ、さらに具体的には、トリス(ヒドロキシメチノレ)アミノエタン、トリス(ヒドロキシエチル)アミノエタン、トリス(ヒドロキシプロピル)アミノエタン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、トリス(ヒドロキシエチル)アミノメタン、トリス(ヒドロキシプロピル)アミノメタン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノプロパン、トリス(ヒドロキシエチル)アミノプロパン、トリス(ヒドロキシプロピル)アミノプロパン等が挙げられる。さらに、OH基を有する低分子化合物にアミノ基を導入した化合物も本発明の親水性化合物として用いることができる。該化合物は限定されないが、例えば、セロビオース等のレクチンが結合しない糖鎖にアミノ基を導入した化合物が挙げられる。例えば、リポソーム膜の脂質ホスファチジルエタノールアミン上に架橋用の2価試薬とトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンとを用いてリポソーム表面を親水性化する。親水性化合物の一般式は、下記式(1)、式(2)、式(3)等で示される。

[0129] $X-R^1(R^2OH)_n$ 式(1) $H_2N-R^3-(R^4OH)_n$ 式(2) $H_2N-R^5(OH)_n$ 式(3)

ここで、R^1、R^3およびR^5は、C_1からC_{40}、好ましくはC_1からC_{20}、さらに好ましくはC_1からC_{10}の直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖を示し、R^2、R^4は存在しないかもしくはC_1か

らC$_{40}$、好ましくはC$_1$からC$_{20}$、さらに好ましくはC$_1$からC$_{10}$の直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖を示す。Xはリポソーム脂質と直接または架橋用の二価試薬と結合する反応性官能基を示し、例えば、COOH、NH、NH$_2$、CHO、SH、NHS－エステル、マレイミド、イミドエステル、活性ハロゲン、EDC、ピリジルジスルフィド、アジドフェニル、ヒドラジド等が挙げられる。nは自然数を示す。このような親水性化合物で親水性化を行ったリポソームの表面は、薄く親水性化合物で覆われている。但し、その親水性化合物の覆いの厚みは小さいので、リポソームに糖鎖を結合させた場合であっても、糖鎖等の反応性を抑制することはない。

[0130] リポソームの親水性化は、従来公知の方法、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、無水マレイン酸共重合体等を共有結合により結合させたリン脂質を用いてリポソームを作成する方法（特開2000－302685号（例えば、CNDAC含有リポソーム製剤ジラウロイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパ ルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン；ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセ ロール；スフィンゴミエリン；コレステロール；

ポリエチレングリコール部分の分子量が約2000であるN－モノメトキシポリエチレングリコールサクシニル －ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（以下、PEG2000－DSPEとする。）；CNDAC塩酸塩、グルコース水溶液及びトレハロース水溶液を使用し、Banghamら（J. Mol. Biol. 8、660－668（1964）参照。）の方法により、多重層リポソームの粗分散液を得た。」と記載されている。））等の方法を採用することによっても行うことができる。このうち、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを用いてリポソーム表面を親水性化することが特に好ましい。本発明のトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを用いる手法は、ポリエチレングリコールなどを用いる従来の親水性化方法と比較していくつかの点で好ましい。例えば、本発明のように糖鎖をリポソーム上に結合してその分子認識機能を標的指向性に利用するものでは、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンは低分子量物質であるので従来のポリエチレングリコールなどの高分子量物質を用いる方法に比べて、糖鎖に対する立体障害となりにくく標的細胞膜面上のレクチン（糖鎖認識蛋白質）による糖鎖分子認識反応の進行を妨げないの

で特に好ましい。

[0131] また、本発明によるリポソームは該親水化処理後においても粒径分布や成分組成、分散特性が良好であり、長時間の保存性や生体内安定性も優れているのでリポソーム製剤化して利用するために好ましい。トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いてリポソーム表面を親水性化するには、例えばジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン等の脂質を用いて、常法により得たリポソーム溶液にビススルホスクシニミジルスベラート、ジスクシニミジルグルタレート、ジチオビススクシニミジルプロピオネート、ジスクシニミジルスベラート、3, 3'－ジチオビス(スルホスクシニミジルプロピオネート)、エチレングリコールビススクシニミジルスクシネート、エチレングリコールビススルホスクシニミジルスクシネート等の2価試薬を加えて反応させることにより、リポソーム膜上のジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン等の脂質に2価試薬を結合させ、次いでトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを、該2価試薬の－方の結合手と反応させることにより、リポソーム表面にトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合せしめる。

[0132] このように、リポソームを親水性化処理したリポソームは、生体内で極めて安定であり、後述のように標的指向性を有する糖鎖を結合しなくても、生体内での半減期が長いためドラッグデリバリーシステムにおけるドラッグ担体として好適に用いることができる。本発明は、表面を低分子化合物で親水性化したリポソームをも包含する。

[0133] 本明細書において「送達媒体」は、所望の物質の送達を媒介する担体(ビヒクル)をいう。送達される物質が薬物であれば、「薬物送達媒体」という。薬物送達システム(Drug Delivery System、DDS)とは、ドラッグデリバリーシステムとも呼ばれ、吸収制御型DDS、放出制御型DDS、標的指向型DDSに分類することもある。理想的なDDSは、薬物を「体内の必要な部位に」、「必要な量を」、「必要な時間だけ」送り込むシステムである。ターゲティングDDS(Targeting DDSと書き、和訳は標的指向性DDSである。)は、パッシブ・ターゲティング(受動的・標的指向性)DDSとアクティブ・ターゲティング(能動的・標的指向性)DDSとに分類される。前者はキャリアー(薬物運搬体)の粒子径や親水性など物理化学的性質を利用して体内挙動を制御する

方法である。後者はこれらに特殊な仕組みを付け加えて積極的に標的組織への指向性を制御しようとする方法であり、例えば標的組織を構成する特定細胞の標的分子への特異的分子認識機能を有する抗体や糖鎖などを結合したキャリアーを利用する方法があり“ミサイルドラッグ”と呼ばれることもある。

[0134] 本明細書において「薬物送達媒体」は、所望の薬物を送達するためのビヒクルをいう。

[0135] 別の局面において、本発明は、経口投与用薬物送達媒体に関する。この経口投与用薬物送達媒体は、薬学的に受容可能なキャリアなどをさらに含み得る。薬学的に受容可能なキャリアとしては、例えば、抗酸化剤、保存剤、着色料、風味料、および希釈剤、乳化剤、懸濁化剤、溶媒、フィラー、増量剤、緩衝剤、送達ビヒクル、希釈剤、賦形剤および／または薬学的アジュバントが挙げられるがそれらに限定されない。代表的には、本発明の経口投与用薬物送達媒体は、糖鎖修飾リポソームを、1つ以上の生理的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤とともに含む組成物の形態で投与される。例えば、適切なビヒクルは、注射用水、生理的溶液、または人工脳脊髄液であり得る。

[0136] 本明細書で使用される受容可能なキャリア、賦形剤または安定化剤は、レシピエントに対して非毒性であり、そして好ましくは、使用される投薬量および濃度において不活性である。そのような非毒性および不活性のキャリアとしては、例えば、リン酸塩、クエン酸塩、または他の有機酸;アスコルビン酸、α－トコフェロール;低分子量ポリペプチド;蛋白質(例えば、血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリン);親水性ポリマー(例えば、ポリビニルピロリドン);アミノ酸(例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンまたはリジン);モノサッカリド、ジサッカリドおよび他の炭水化物(グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む);キレート剤(例えば、EDTA);糖アルコール(例えば、マンニトールまたはソルビトール);塩形成対イオン(例えば、ナトリウム);ならびに／あるいは非イオン性表面活性化剤(例えば、Tween、プルロニック(pluronic)またはポリエチレングリコール(PEG))などが挙げられるがそれらに限定されない。

[0137] 例示の適切なキャリアとしては、中性緩衝化生理食塩水、または血清アルブミンと混

合された生理食塩水が挙げられる。好ましくは、その生成物は、適切な賦形剤(例えば、スクロース)を用いて凍結乾燥剤として処方される。他の標準的なキャリア、希釈剤および賦形剤は所望に応じて含まれ得る。他の例示的な組成物は、pH7．0～8．5のTris緩衝剤またはpH4．0～5．5の酢酸緩衝剤を含み、これらは、さらに、ソルビトールまたはその適切な代替物を含み得る。

[0138] 1つの局面において、本発明は、糖鎖修飾リポソームを含む経口投与用薬物送達媒体を提供する。本発明の薬物送達媒体は、Gal、GalNAc、Man、Glc、GlcNAc、FucおよびNeu5Acからなる群より選択される少なくとも1つの構造を有する糖鎖、好ましくは、上記表1に示される糖鎖を結合した糖鎖修飾リポソームを含む。この糖鎖修飾リポソームは、薬剤または遺伝子を封入していても、結合していてもよい。

[0139] 本発明の糖鎖修飾リポソームに、封入または結合される薬剤としては、例えば、以下が挙げられるが、これらに限定されない:バイオ医薬品またはバイオ治療用物質(例えば、siRNA、shRNA、siRNA誘導体、shRNA誘導体、RNA、RNA誘導体、DNA、DNA誘導体、モノクローナル抗体、ワクチン、インターフェロン、ホルモン、プロスタグランジン、転写因子、組換えタンパク質、抗体医薬、核酸>

医薬、遺伝子治療薬)、

アルキル化系抗癌剤、代謝拮抗剤、植物由来抗癌剤、抗癌性抗生物質、BRM・サイトカイン類、白金錯体系抗癌剤、免疫療法剤、ホルモン系抗癌剤、モノクローナル抗体等の腫瘍用薬剤、中枢神経用薬剤、末梢神経系・感覚器官用薬剤、呼吸器疾患治療薬剤、循環器用薬剤、消化器官用薬剤、ホルモン系用薬剤、泌尿器・生殖器用薬剤、ビタミン・滋養強壮剤、代謝性医薬品、抗生物質・化学療法薬剤、検査用薬剤、抗炎症剤、眼疾患薬剤、中枢神経系薬剤、自己免疫系薬剤、循環器系薬剤、糖尿病、高脂血症のような生活習慣病薬剤、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、抗菌薬、抗ウイルス薬、血管新生抑制剤、サイトカイン、ケモカイン、抗サイトカイン抗体、抗ケモカイン抗体、抗サイトカイン・ケモカイン受容体抗体、siRNA、shRNA、miRNA、smRNA、アンチセンスRNAまたはODNまたはDNAのような遺伝子治療関連の核酸製剤、神経保護因子、抗体医薬、分子標的薬、骨粗鬆症・骨代謝改善薬、神経ペプチド、生理活性ペプチド・蛋白質のような薬剤。

[0140] 本発明の経口投与用薬物送達媒体は、生物学的因子を必要とする被験体へ生物学的因子の経口投与するため、および呼吸器系、循環器系、消化器系、泌尿器・生殖器系、中枢神経系または末梢神経系の障害を有する哺乳動物を処置するためにも使用され得る。

[0141] 本発明の経口投与用薬物送達媒体は、糖鎖修飾リポソームの糖鎖の種類と結合密度を調節することによって、腸管での吸収制御性を高めることもできる。腸管吸収制御性を高める糖鎖と特定の組織または器官への指向性を有する糖鎖の両方をリポソームに結合させることにより、特定組織または器官への指向性と腸管吸収制御性の両方の特性を併せ持ったリポソームを作製することも可能である。

[0142] 本発明の経口投与用薬物送達媒体の調製は、pH、等張性、安定性などを考慮することにより、当業者は、容易に行うことができる。本発明の経口投与用薬物送達媒体は、薬学的に受容可能なキャリアと配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤等の固形製剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤等の液状製剤として経口的に投与することができる。

[0143] 本発明の経口投与用薬物送達媒体は、必要に応じて生理学的に受容可能なキャリア、賦型剤または安定化剤(日本薬局方第14版またはその最新版、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed. , Mack Publishing Company, 1990などを参照)と、所望の程度の純度を有する糖鎖組成物とを混合することによって、凍結乾燥されたケーキまたは水溶液の形態で調製され保存され得る。

[0144] 本発明の処置方法において使用される経口投与用薬物送達媒体の量は、使用目的、対象疾患(種類、重篤度など)、患者の年齢、体重、性別、既往歴、細胞の形態または種類などを考慮して、当業者が容易に決定することができる。本発明の処置方法を被検体(または患者)に対して施す頻度もまた、使用目的、対象疾患(種類、重篤度など)、患者の年齢、体重、性別、既往歴、および治療経過などを考慮して、当業者が容易に決定することができる。頻度としては、例えば、毎日－数ヶ月に1回(例えば、1週間に1回－1ヶ月に1回)の投与が挙げられる。1週間－1ヶ月に1回の投与を、経過を見ながら施すことが好ましい。

[0145] 経口投与用薬物送達媒体は、投与に適した投与形において当該分野で周知の薬学的に受容可能なキャリアを用いて処方され得る。このようなキャリアは、薬物送達媒体が患者による摂取に適した液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁物などに処方されることを可能とする。

[0146] 本発明の薬物送達媒体は、薬剤または生物学的因子が意図される目的を達成するのに有効な量で、糖鎖修飾リポソーム中に含有される組成物を含む。「処置するのに有効な量」は当業者に十分に認識される用語であり、意図される薬理学的結果（例えば、予防、治療、再発防止など）を生じるために有効な薬剤の量をいう。従って、処置有効量は、処置されるべき疾患の徴候を軽減するのに十分な量である。所定の適用のための有効量（例えば、処置有効量）を確認する1つの有用なアッセイは、標的疾患の回復の程度を測定することである。実際に投与される量は、処置が適用されるべき個体に依存し、好ましくは、所望の効果が顕著な副作用をともなうことなく達成されるように最適化された量である。有効用量の決定は十分に当業者の能力内にある。

[0147] 治療有効量、予防有効量などおよび毒性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順（例えば、ED_{50}、集団の50%において治療的に有効な用量；およびLD_{50}、集団の50%に対して致死的である用量）によって決定され得る。治療効果と毒性効果との間の用量比は治療係数であり、それは比率ED_{50}/LD_{50}として表され得る。大きな治療係数を呈する薬物送達媒体が好ましい。細胞培養アッセイおよび動物実験から得られたデータが、ヒトでの使用のための量の範囲を公式化するのに使用される。このような化合物の用量は、好ましくは、毒性をほとんどまたは全くともなわないED_{50}を含む循環濃度の範囲内にある。この用量は、使用される投与形態、患者の感受性、および投与経路に依存してこの範囲内で変化する。一例として、投与量は、年齢その他の患者の条件、疾患の種類、使用する細胞の種類等により適宜選択される。

[0148] 本発明の薬物送達媒体は、当該分野で公知の様式と同様の様式（例えば、混合、溶解など）で製造され得る。

[0149] 本明細書において「指示書」は、本発明の糖鎖修飾リポソームまたは経口投与用薬物送達媒体などを投与する方法などを医師、患者など投与を行う人、診断する人（患

者本人であり得る）に対して記載したものである。この指示書は、本発明の糖鎖修飾リポソームまたは経口投与用薬物送達媒体などを投与する手順を指示する文言が記載されている。この指示書は、本発明が実施される国の監督官庁（例えば、日本であれば厚生労働省、米国であれば食品医薬品局（FDA）など）が規定した様式に従って作成され、その監督官庁により承認を受けた旨が明記される。指示書は、いわゆる添付文書（package insert）であり、通常は紙媒体で提供されるが、それに限定されず、例えば、電子媒体（例えば、インターネットで提供されるホームページ（ウェブサイト）、電子メール）のような形態でも提供され得る。

[0150] 本明細書において「被験体」とは、本発明の処置が適用される生物をいい、「患者」ともいわれる。患者または被験体は好ましくは、ヒトであり得る。

[0151] （糖鎖修飾リポソームの医薬としての使用） 他の局面において、本発明は、呼吸器系、循環器系、消化器系、泌尿器・生殖器系、中枢神経系、または末梢神経系の障害を処置するための医薬の製造のための、糖鎖修飾リポソームの使用を提供する。ここで糖鎖修飾リポソームは、上述の（糖鎖修飾リポソーム）に記載される任意の形態が使用され得る。

[0152] （処置方法） 別の局面において、本発明は、呼吸器系、循環器系、消化器系、泌尿器・生殖器系、中枢神経系、または末梢神経系の障害を有する被験体を処置するための方法を提供する。この方法は、被験体に、障害を処置するための経口投与用薬物送達媒体を投与する工程を包含し、該経口投与用薬物送達媒体は糖鎖修飾リポソームおよび薬学的受容可能なキャリアを含み、該糖鎖修飾リポソームは該障害を処置するのに有効な量の薬剤を含有する。ここで糖鎖修飾リポソームは、上述の（糖鎖修飾リポソーム）に記載される任意の形態が使用され得る。

[0153] （送達方法） 別の局面において、本発明は、生物学的因子を必要とする被験体において、標的部位に該生物学的因子を送達するための方法を提供する。この方法は、本発明の糖鎖修飾リポソームを経口投与する工程を包含し、該糖鎖修飾リポソームは該生物学的因子の有効量を含有する。ここで糖鎖修飾リポソームは、上述の（糖鎖修飾リポソーム）に記載される任意の形態が使用され得る。

[0154] （製造方法） 別の局面において、本発明は、糖鎖修飾リポソームを製造する方法を

提供する。この方法は、(a)リポソームを提供する工程;(b)該リポソームを親水性化処理する工程;(c)必要に応じて、該親水性化処理されたリポソームにリンカーを結合させて、リンカー結合リポソームを生成する工程;および(d)該リポソームに、糖鎖を結合させて糖鎖修飾リポソームを生成する工程を包含する。好ましくは、この方法において、工程(b)のリポソームを親水性化処理する工程は、リポソームの脂質膜上またはリンカー上に、直接または間接的に低分子量の親水性化合物(例えば、トリス(ヒドロキシアルキル)アミノアルカンなど)を結合することによって実施され、工程(c)において使用されるリンカーは、ヒト由来の蛋白質(例えば、ヒト血清アルブミンなど)であり、そして工程(d)において、該リポソームに、直接または間接的に糖鎖を結合させる条件下で、糖鎖を結合させて糖鎖修飾リポソームを生成する。

[0155] 別の局面において、本発明は、目的の送達部位に薬物を送達するための糖鎖修飾リポソームの製造方法を提供する。この方法は、(a)種々の糖鎖密度を有する、該目的の送達部位への送達を達成する糖鎖修飾リポソームを提供する工程;(b)該糖鎖修飾リポソーム上の糖鎖密度について、該送達部位への最適な送達を達成する密度を決定する工程;および(c)該薬物を決定された最適な糖鎖修飾リポソームに組み込んで薬物含有リポソームを生成する工程を包含する。

[0156] (リポソームの製造)リポソーム自体は、周知の方法に従い製造することができるが、これには、薄膜法、逆層蒸発法、エタノール注入法、脱水－再水和法等を挙げることができる。

[0157] また、超音波照射法、エクストルージョン法、フレンチプレス法、ホモジナイゼーション法等を用いて、リポソームの粒子径を調節することも可能である。本発明のリポソーム自体の製法について、具体的に述べると、例えば、まず、ホスファチジルコリン類、コレステロール、ホスファチジルエタノールアミン類、ホスファチジン酸類、ガングリオシド類、糖脂質類もしくはホスファチジルグリセロール類を配合成分とする脂質と界面活性剤コール酸ナトリウムとの混合ミセルを調製する。とりわけ、ホスファチジン酸類もしくはジセチルホスフェート等の長鎖アルキルリン酸塩類の配合は、リポソームを負に荷電させるために必須であり、ホスファチジルエタノールアミン類の配合は親水性化反応部位として、ガングリオシド類または糖脂質類またはホスファチジルグリセロール

類の配合はリンカーの結合部位として必須のものである。ガングリオシド類、糖脂質類、ホスファチジルグリセロール類、スフィンゴミエリン類およびコレステロール類からなる群から選択される少なくとも1種の脂質はリポソーム中で集合し、リンカーを結合させる足場(ラフト)として機能する。本発明のリポソームは、このような蛋白質を結合させうるラフトが形成されることによりさらに安定化される。すなわち、本発明のリポソームは、リンカーを結合させるためのガングリオシド、糖脂質、ホスファチジルグリセロール類、スフィンゴミエリン類およびコレステロール類からなる群から選択される少なくとも、1種の脂質のラフトが形成されたリポソームを含む。そして、これにより得られる混合ミセルの限外濾過を行うことによりリポソームを作製する。本発明において使用するリポソームは、通常のものでも使用できるが、その表面は親水性化されていることが望ましい。上述のようにしてリポソームを作製した後にリポソーム表面を親水性化する。

[0158] 本発明は、上記の親水性化化合物を用いて親水性化した糖鎖の結合していないリポソームそのものをも包含する。このような親水性化したリポソームは、リポソーム自体の安定性が高まり、また糖鎖を結合したと

きに糖鎖の認識性が高まるという利点がある。本発明のリポソームは、例えば、リポソームの構成脂質が、ホスファチジルコリン類(モル比0～70%)、ホスファチジルエタノールアミン類(モル比0～30%)、ホスファチジン酸類、長鎖アルキルリン酸塩およびジセチルリン酸類からなる群から選択される1種以上の脂質(モル比0～30%)、ガングリオシド類、糖脂質類、ホスファチジルグリセロール類およびスフィンゴミエリン類からなる群から選択される1種以上の脂質(モル比0～40%)、ならびにコレステロール類(モル比0～70%)を含む、リポソームである。

[0159] 本発明は、さらにリポソームに上記に親水性化化合物を結合させて、リポソームを親水性化する方法をも包含する。また、糖鎖の結合していない親水性化したリポソームをも包含する。糖鎖の結合していないリポソームに糖鎖を結合することにより、本発明の標的指向性リポソームまたは腸管吸収性リポソームを製造することができる。

[0160] (糖鎖の合成) 本発明の糖鎖修飾リポソームに使用され得る糖鎖は、一般的な糖鎖合成方法によって合成され得る。これらの方法としては、(1)化学合成による方法、(2)遺伝子組換え細胞あるいは微生物による発酵法、(3)糖加水分解酵素(グリコシ

ダーゼ)を用いて合成する方法、(4)糖転移酵素(グリコシルトランスフェラーゼ)を用いて合成する方法が挙げられる。(WO2002／081723、特開平9－31095公報、特開平11－42096公報、特開2004－180676公報、畑中研一、西村紳一郎、大内辰郎および小林一清(1997)糖質の科学と工業、講談社、東京などを参照のこと)。

[0161] 本発明の糖鎖修飾リポソームにおいて使用される糖鎖は、上記の方法により合成された糖鎖であっても、市販の糖鎖であってもよい。

[0162] (リポソームへの糖鎖の結合) 本発明においては、上記のようにして作製したリポソームに、上記の糖鎖のいずれかを直接結合させてもよいし、さらに、リンカーを介して糖鎖を結合させてもよい。この際、リポソームに結合させる糖鎖の種類は1種類に限らず、複数の糖鎖を結合させてもよい。この場合の複数の糖鎖は同じ組織または器官の細胞表面に共通して存在する異なるレクチンに対して結合活性を有する複数の糖鎖であってもよいし、異なる組織または器官の細胞表面に存在する異なるレクチンに対して結合活性を有する糖鎖であってもよい。前者のような複数の糖鎖を選択することにより、特定の標的組織または器官を確実に指向することができ、後者のような複数の糖鎖を選択することにより、1種類のリポソームに複数の標的を指向させることができ、マルチパーパスな標的指向性リポソームを得ることができる。

[0163] なお、糖鎖をリポソームに結合させるには、リポソームの製造時にリンカーおよび／または糖鎖を混合し、リポソームを製造させつつ糖鎖をその表面に結合させることも可能であるが、あらかじめリポソーム、リンカーおよび糖鎖を別途準備し、製造が完了したリポソームにリンカーおよび／または糖鎖を結合させたほうが望ましい。これは、リポソームにリンカーおよび／または糖鎖を結合させることにより、結合させる糖鎖の密度を制御できるからである。糖鎖のリポソームへの直接結合は、以下に述べるような方法で行うことができる。

[0164] 糖鎖を糖脂質として混合してリポソームを製造するか、製造後のリポソームのリン脂質に糖鎖を結合するとともに糖鎖密度を制御する。リンカーを用いて糖鎖を結合させる場合、リンカーとしては、生体由来の蛋白質、特にヒト由来蛋白質を用いるのが好ましい。生体由来の蛋白質は限定されないが、アルブミン等の血液中に存在する蛋白質

、その他生体に存在する生理活性物質等が挙げられる。例えば、ヒト血清アルブミン（HSA）、ウシ血清アルブミン（BSA）等の動物の血清アルブミンが挙げられるが、特にヒト血清アルブミンを使用する場合は、各組織に対する取り込みが多いことがマウスについての実験により確かめられている。本発明のリポソームは、非常に安定であり、リポソームを形成した後に蛋白質を結合させたり、リンカーを結合させたり、糖鎖を結合させるという後処理が可能である。従って、リポソームを大量に製造した後に、目的に応じてそれぞれ異なる蛋白質を結合させたり、リンカーや糖鎖を結合させることにより、目的に応じた種々のリポソームを製造することが可能である。

[0165] 本発明のリポソームには、糖鎖がリンカーを介して、あるいはリポソームを構成する脂質に直接結合している。本発明のリポソームは、糖脂質や糖蛋白質等の複合糖質型リガンドを有し、低分子化合物で親水化処理されているリポソームである。

[0166] また、後述のように、本発明の標的指向性リポソームを医薬として用いる場合、該リポソームは医薬効果を有する化合物を含んでいる必要がある。該医薬効果を有する化合物は、リポソーム中に封入させるか、あるいはリポソーム表面に結合させればよいが、リンカーとして、医薬効果を有する蛋白質を用いてもよい。この場合、蛋白質がリポソームと糖鎖を結合させるためのリンカーおよび医薬効果を有する蛋白質を兼ねることもある。薬効を有する蛋白質としては、生理活性蛋白質等が挙げられる。

[0167] 本発明の糖鎖修飾リポソームの作製において、リポソームとリンカーとを結合させる際には、架橋剤が使用され得る。

[0168] リンカーを介して糖鎖をリポソームへ結合させるには以下に述べる方法で行えばよい。

[0169] まずリポソーム表面に蛋白質を結合させる。リポソームを、$NaIO_4$、$Pb(O_2CCH_3)_4$、NaBiO3等の酸化剤で処理して、リポソーム膜面に存在するガングリオシドを酸化し、次いで、$NaBH_3CN$、$NaBH_4$等の試乗を用いて、リンカーとリポソーム膜面上のガングリオシドを、還元的アミノ化反応により結合させる。このリンカーも、親水性化するのが好ましく、これにはリンガー蛋白質にヒドロキシ基を有する化合物を結合させるが、例えば、ビススルホスクシニミジルスベラート、ジスクシニミジルグルタレート、ジチオビススクシニミジルプロピオネート、ジスクシニミジルスベラート、3，3’－ジチオビス（

スルホスクシニミジルプロピオネート)、エチレングリコールビススクシニミジルスクシネート、エチレングリコールビススルホスクシニミジルスクシネート等の2価試薬を用いて、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン等の上述の親水性化に用いる化合物をリポソーム上のリンカーと結合させればよい。

[0170] これを具体的に述べると、まず、リンカーのすべてのアミノ基に架橋用2価試薬の一端結合する。そして、各種糖鎖の還元末端をグリコシルアミノ化反応して得られる糖鎖グリコシルアミン化合物を調製し、この糖鎖のアミノ基とリポソーム上の上記で結合された架橋2価試薬の一部分の他の未反応末端とを結合する。糖鎖および/または親水性化合物とリポソームとの共有結合、または糖鎖および/または親水性化合物とリンカーとの共有結合は、リポソームが細胞内に取り込まれたときに切断することも可能である。例えば、リンカーと糖鎖がジスルフィド結合を介して共有結合されている場合、細胞内で還元されて糖鎖が切断される。糖鎖が切断されることによりリポソーム表面が疎水性になり、生体膜と結合し膜安定性が乱れリポソーム中に含まれる薬剤が放出される。

[0171] 次に、このようにして得られる糖鎖結合リポソーム膜面上蛋白質の表面に糖鎖が結合していない未反応で残っている大部分の2価試薬未反応末端を用いて親水性化処理を行う。つまり、このリポソーム上蛋白質に結合している2価試薬の未反応末端とトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン等の上述の親水性化に用いる化合物との結合反応を行い、リポソーム表面全体を親水性化する。リポソーム表面およびリンカーの親水性化は、各種組織への移行性、および血中における滞留性および各種組織への移行性を向上させる。これは、リポソーム表面およびリンカー表面が親水性化されることによって、糖鎖以外の部分が、各組織等においてはあたかも生体内水分であるかのようにみえ、これにより、標的以外の組織等に認識されず、糖鎖のみがその標的組織のレクチン(糖鎖認識蛋白質)により認識されることに起因するものと思われる。

[0172] 次いで、糖鎖をリポソーム上のリンカーに結合させる。これには、糖鎖を構成する糖類の還元末端を、NH_4HCO_3、NH_2COONH_4等のアンモニウム塩を用いてグリコシルアミノ化し、次いで、ビススルホスクシニミジルスベラート、ジスクシニミジルグルタレート、ジチオビススクシニミジルプロピオネート、ジスクシニミジルスベラート、3,3'－

ジチオビス(スルホスクシニミジルプロピオネート)、エチレングリコールビススクシニミジルスクシネート、エチレングリコールビススルホスタシニミジルスクシネート等の2価試薬を用いて、リポソーム膜面上に結合したリンカーと、上記グリコシルアミノ化された糖類とを結合させてリポソームを得る。なお、これらの糖鎖は市販されている。

[0173] 本発明のリポソーム、糖鎖等結合リポソームの粒径は、30～500nm、好ましくは50～350nmである。また、本発明のリポソームは、負に荷電していることが望ましい。負に荷電していることにより、生体中の負に荷電している細胞との相互作用を防ぐことができる。本発明のリポソーム表面のゼータ電位は、生理食塩水中において、37℃で、－50～10mV、好ましくは－40～0mV、さらに好ましくは－30～－10mVである。

[0174] 本発明の糖鎖修飾リポソームに含ませる薬剤としては、バイオ医薬品またはバイオ治療用物質(例えば、siRNA、shRNA、siRNA誘導体、shRNA誘導体、RNA、RNA誘導体、DNA、DNA誘導体、モノクローナル抗体、ワクチン、インターフェロン、ホルモン、プロスタグランジン、転写因子、組換えタンパク質、抗体医薬、核酸>
医薬、遺伝子治療薬)、アルキル化系抗癌剤、代謝拮抗剤、植物由来抗癌剤、抗癌性抗生物質、BRM・サイトカイン類、白金錯体系抗癌剤、免疫療法剤、ホルモン系抗癌剤、モノクローナル抗体等の腫瘍用薬剤、中枢神経用薬剤、末梢神経系・感覚器官用薬剤、呼吸器疾患治療薬剤、循環器用薬剤、消化器官用薬剤、ホルモン系用薬剤、泌尿器・生殖器用薬剤、ビタミン・滋養強壮剤、代謝性医薬品、抗生物質・化学療法薬剤、検査用薬剤、抗炎症剤、眼疾患薬剤、中枢神経系薬剤、自己免疫系薬剤、循環器系薬剤、糖尿病、高脂血症のような生活習慣病薬剤、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、抗菌薬、抗ウイルス薬、血管新生抑制剤、サイトカイン、ケモカイン、抗サイトカイン抗体、抗ケモカイン抗体、抗サイトカイン・ケモカイン受容体抗体、siRNA、shRNA、miRNA、smRNA、アンチセンスRNAまたはODNまたはDNAのような遺伝子治療関連の核酸製剤、神経保護因子、抗体医薬、分子標的薬、骨粗鬆症・骨代謝改善薬、神経ペプチド、生理活性ペプチド・蛋白質等が挙げられる。例えば、腫瘍用薬剤として、塩酸ナイトロジェンマスタード－N－オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、プルスファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニートール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウムなどのアルキル化剤、

メルカプトプリン、チオイノシン(メルカプトプリンリボシド)、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、塩酸アンシタビン(塩酸サイクロシチジン)、フルオロウラシル、5－FU、テガフール、ドキシフルリジン、カルモフールなどの代謝拮抗剤、エトポシド、硫酸ビンプラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、パクリタキセル、タキソール、塩酸イリノテカン、塩酸ノギテカンなどのアルカロイド等の植物由来抗癌剤、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン(アクラシノマイシンA)、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチンなどの抗癌性抗生物質、その他、塩酸ミトキサントロン、カルボプラチン、シスプラチン、L－アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、クエン酸タモキシフェン、ウベニメクス、レンチナン、シゾフィラン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ホスフェストロール、メピチオスタン、エピチオスタノール等がある。本発明において、上述の薬剤にはその誘導体も包含される。

[0175] 上述のような薬剤を含ませることにより、本発明のリポソームを、癌、炎症等の疾患の治療に用いることができる。ここで、癌は、腫瘍や白血病等のあらゆる新生物による疾患を含む。本発明の糖鎖修飾リポソームにこれらの薬剤を含ませて投与した場合、薬剤を単独で投与した場合に比較し、薬剤が癌、炎症部位に集積する。単独投与の場合に比べ、2倍以上、好ましくは5倍以上、さらに好ましくは10倍以上、特に好ましくは50倍以上集積し得る。トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソーム(基準リポソーム)を経口投与した場合と比較すると、3～4倍、好ましくは4～6倍集積し得る。

[0176] 本発明の糖鎖修飾リポソームは、上述のように薬剤を封入することにより様々な疾患の治療に用いることができる。薬剤封入糖鎖修飾リポソームは、静脈注射によっても、経口投与によっても投与することができる。本発明の糖鎖修飾リポソームは、経口投与した場合の臓器への送達についても、経口投与により血中に移行した媒体は静脈注射と同様の傾向を示す　なお、医薬効果を有する化合物は、リポソームの中に封入させてもよいし、リポソーム表面に結合させてもよい。例えば、蛋白質は上記のリンカーの結合方法と同じ方法で表面に結合させることが可能であり、他の化合物もその

化合物が有する官能基を利用することにより、公知の方法で、結合させることができる。また、リポソーム内部への封入は、以下の方法により行う。リポソームへ薬剤等を封入するには、周知の方法を用いればよく、ホスファチジルエタノールアミン類、ホスファチジン酸類もしくは長鎖アルキルリン酸塩類、ガングリオシド類、糖脂質類もしくはホスファチジルグリセロール類およびコレステロール類を含む脂質を用いてリポソームを形成することにより、薬剤等はリポソーム内に封入される。

[0177] したがって、本発明のリポソームに、治療あるいは診断に供しうる薬剤あるいは遺伝子を封入することによって得られるリポソーム製剤は、ガン組織、炎症組織、各種組織への移行性が選択的に制御されたものであり、治療薬剤あるいは診断剤の標的細胞、組織への集中による効力の増強あるいは他の細胞、組織に対する薬剤の取り込みの減少による副作用の軽減化等を図れるものである。

[0178] また、本発明の静注投与用並びに経口投与用薬物送達媒体を診断用に用いる場合は、リポソームに蛍光色素、放射性化合物等の標識化合物を封入又は結合させる。該標識化合物結合リポソームが患部に結合し、標識化合物が患部細胞に取り込まれ、該標識化合物の存在を指標に疾患を検出・診断することができる。

[0179] 本発明を診断として用いる場合は、例えば、DNAプローブ診断薬、X線造影剤、放射性試薬、放射性造影剤、放射性診断薬、蛍光試薬、蛍光造影剤、蛍光診断薬、CT用造影剤、PET用造影剤、SPECT用造影剤、MRI用造影剤、エイズ診断薬、血液学的検査用試薬、機能検査用試薬、微生物検査用試薬、分子イメージング、インビボイメージング、蛍光イメージング、発光イメージング、セルソーター、PETおよびSPECT等に用いることができる。研究試薬としては、組換えDNA技術、イムノアッセイ、ハイブリダイゼーション法、酵素アッセイにおいて使用される試薬などが挙げられる。

[0180] 本発明の結果、例えば実施例9と実施例10と実施例24と実施例25、この糖鎖修飾リポソームがリガンドとしての糖鎖の機能を活用して、疾患患部や各種臓器へ薬物や蛍光物質や放射標識物質などをアクティブターゲティングにより高効率に集積・送達することを示すものである。従って、本発明の糖鎖修飾リポソームは、腫瘍などの標的組織での集積を可視化できるので、治療用薬剤送達媒体としての利用とともに、研究

試薬や診断薬などとしての利用への送達媒体をも提供する。

[0181] （保健・食品） 本発明はまた、保健・食品分野においても利用することができる。このような場合、上述の経口医薬として用いられる場合の留意点を必要に応じて考慮すべきである。特に、特定保健食品のような機能性食品・健康食品などとして使用される場合には、医薬に準じた扱いを行うことが好ましい。好ましくは、本発明の糖鎖修飾リポソームに機能性食品、栄養補助食品または健康補助食品を封入または結合させたものを食品組成物として用いることができる。本発明で用い得る機能性食品、栄養補助食品または健康補助食品に限定はなく、摂取されて食品機能を有効に発現するように設計され、加工変換された食品ならばいずれのものも含まれる。

[0182] 例えば、イチョウ葉、エキナシア、ノコギリヤシ、セントジョーンズワート、バレリアン、ブラックコホッシュ、ミルクシスル、月見草、ブドウ種子エキス、ビルベリー、ナツシロギク、当帰、大豆、フランス海岸松、ガーリック、高麗ニンジン、茶、ショウガ、アガリクス、メシマコブ、紫イペ、AHCC、酵母ベータグルカン、マイタケ、プロポリス、ビール酵母、穀類、梅、クロレラ、大麦若葉、青汁、ビタミン類、コラーゲン、グルコサミン、桑葉、ルイボス茶、アミノ酸、ローヤルゼリー、シイタケ菌糸体エキス、スピルリナ、田七ニンジン、クレソン、植物発酵食品、DHA、EPA、ARA、昆布、キャベツ、アロエ、メグスリノ木、ホップ、カキ肉エキス、ピクジエノール、ゴマ等が本発明に用い得る機能性食品、栄養補助食品または健康補助食品として例示できる。これらは、そのままリポソームに含ませてもよいし、抽出物等の処理物を含ませてもよい。リポソームを含む食品組成物は、経口摂取される。用いるリポソームは、糖鎖が結合していなくてもよく、また腸管吸収を高める糖鎖または特定の組織もしくは器官を標的とした糖鎖が結合していてもよい。本発明のリポソームを食品組成物として投与する場合は、液体飲料、ゲル状食品、固形食品等の食品に加工すればよい。また、錠剤、顆粒等に加工してもよい。本発明の食品組成物は、リポソームが含む食品の種類に応じた機能性食品、栄養補助食品または健康補助食品として用いることができる。

[0183] 例えば、DHAを含むリポソームは、軽度老人性痴呆症や記憶改善に効果のある機能性食品、栄養補助食品または健康補助食品として用いることができる。

[0184] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その

全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0185] 本発明の目的を達成するために好適な実施の形態としては、以下の項目が挙げられる。(項目1)ガラクトース(Gal)、N－アセチルガラクトサミン(GalNAc)、マンノース(Man)、グルコース(Glc)、N－アセチルグルコサミン(GlcNAc)、フコース(Fuc)、Nアセチルノイラミン酸(Neu5Ac)、ガラクトース3－硫酸(3－(O－SO_3H)Gal)、セラミド(Cer)およびセリン(Ser)からなる群より選択される少なくとも1つの糖を含む糖鎖と、リポソームとを含む、糖鎖修飾リポソーム。(項目2)前記糖鎖が、以下の構造:R^1－X^1－X^2－R^2を有し、ここで、該R^1および該R^2は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、Fuc、GalNAc、Gal、3'－(O－SO_3H)Gal、GlcNAc、ManおよびNeu5Acからなる群より選択され、そして該X^2は、Gal、Glc、GlcNAc、Ser、GalNAc、CerおよびManからなる群より選択される、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目3)前記糖鎖は、R^2側で直接的にか、または疎水性相互作用のように間接的に前記リポソームに結合する、項目2に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目4)X^1とX^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合、α1，4結合、α1，6結合、α1－O－結合、α2，3結合、α2，6結合、β1，1結合、β1，3結合、β1，4結合およびβ1，6結合からなる群より選択され、ここで、α1－O－結合はX^2がSerの場合に存在する、項目2に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目5)前記X^1－X^2が、3'－(O－SO_3H)Gal－GlcNAc、Fuc－Gal、Fuc－Glc、Fuc－GlcNAc、Gal－Gal、Gal－GalNAc、Gal－Glc、Gal－GlcNAc、GalNAc－Gal、GalNAc－Ser、Glc－Cer、GlcNAc－Gal、GlcNAc－GlcNAc、Neu5Ac－GalNeu5Ac－GalNAcMan－ManおよびMan－GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目2に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目6)前記X^1－X^2が、Fucα1，2Gal、Fucα1，3Glc、Fucα1，3GlcNAc、Fucα1，4GlcNAc、3'－(O－SO_3H)Galβ1，3GlcNAc、Galα1，3Gal、Galβ1，3GalNAc、Galβ1，3GlcNAc、Galβ1，4Glc、Galβ1，4GlcNAc、Galβ1，6GlcNAc、GalNAcα1，3Gal、GalNAcα1－O－L－Ser、GalNAcβ1，4Gal、GlcNAcβ1，3Gal、GlcNAcβ1，4GlcNAc、Glcβ1，1CerNeu5Acα2，3Gal、Neu5Acα2，6GalNAcManα1，2ManMan

α1，3ManManα1，4ManManα1，6ManおよびManβ1，4GlcNAc、からなる群より選択される構造を有する、項目5に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目7)前記糖鎖が、以下の構造:$R^1-X^1-X^2-X^3-R^2$を有し、ここで、該R^1および該R^2は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、Fuc、Gal、GalNAc、GlcNAc、ManおよびNeu5Acからなる群より選択され、そして該X^2は、Gal、GlcNAc、GalNAcおよびManからなる群より選択され、そして該X^3は、Glc、GlcNAc、Gal、GalNAc、Ser、CerおよびManからなる群より選択される、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目8)前記糖鎖は、R^2側で直接的にか、または疎水性相互作用のように間接的に前記リポソームに結合する、項目7に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目9)X^1とX^2との間の結合およびX^2とX^3との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここでここで該X^1とX^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合、α1，4結合、β1，3結合、β1，4結合、α2，3結合、α2，6結合、α1，6結合およびα1，3結合からなる群より選択され、該X^2とX^3との間の結合が、β1，1結合、β1，3結合、β1，4結合、α1，2結合、α1－O－結合、α1，6結合、α1，3結合およびβ1，4結合からなる群より選択され、ここで、α1－O－結合はX^3がSerに存在する、項目7に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目10)X^1とX^2との間の結合およびX^2とX^3との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該X^1とX^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合、α1，4結合、β1，3結合、β1，4結合、α2，3結合、α2，6結合、α1，6結合およびα1，3結合からなる群より選択され、該X^2とX^3との間の結合が、β1，1結合、β1，3結合、β1，4結合、α1，2結合、α1－O－結合、α1，6結合、α1，3結合およびβ1，4結合からなる群より選択され、ここで、α1－O－結合はX^3がSerに存在する、項目7に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目11)前記$X^1-X^2-X^3$が、Fuc－Gal－Glc、Fuc－Gal－GlcNAc、Fuc－GlcNAc－Gal、Gal－GalNAc－Gal、Gal－GlcNAc－Gal、Gal－GlcNAc－Gal、Gal－Glc－Cer、GlcNAc－Gal－Glc、Neu5Ac－Gal－GalNAc、Neu5Ac－Gal－Glc、Neu5Ac－Gal－GlcNAc、Neu5Ac－GalNAc－Ser、Man－Man－Man、Man－Man－GlcNAc、およびMan－GlcNAc－GlcNAcからなる群より選択され

る構造を有する、項目7に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目12)前記$X^1-X^2-X^3$が、Fucα1，2Galβ1，3GlcNAc、Fucα1，2Galβ1，4Glc、Fucα1，2Galβ1，4GlcNAc、Fucα1，4GlcNAcβ1，3Gal、Galβ1，3GalNAcβ1，4Gal、Galβ1，4GalNAcβ1，1Cer、Galβ1，3GlcNAcβ1，3Gal、GalNAcβ1，4Galβ1，4Glc、GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glc、Neu5Acα2，3Galβ1，3GalNAc、Neu5Acα2，3Galβ1，3GlcNAc、Neu5Acα2，3Galβ1，4Glc、Neu5Acα2，3Galβ1，4GlcNAc、Neu5Acα2，6GalNAcα1－O－L－Ser、Manα1，6Manα1，6Man、Manα1，2Manα1，2Man、Manα1，2Manα1，3Man、Manα1，2Manα1，6Man、Manα1，3Manα1，6Man、Manα1，3Manβ1，4GlcNAc、Manα1，6Manβ1，4GlcNAc、およびManβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目11に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目13)前記糖鎖が、以下の構造:$R^1-X^1-X^2-X^3-X^4-R^2$を有し、ここで、該R^1および該R^2は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、Fuc、Gal、Neu5AcおよびManからなる群より選択され、そして該X^2は、Gal、GalNAc、GlcNAcおよびManからなる群より選択され、該X^3は、GlcNAc、GalNAc、GalおよびManからなる群より選択され、そして該X^4は、Gal、Glc、Man、CerおよびGlcNAcからなる群より選択される、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目14)前記糖鎖は、R^2側で直接的にか、または疎水性相互作用のように間接的に前記リポソームに結合する、項目12に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目15)X^1とX^2との間の結合、X^2とX^3との間の結合およびX^3とX^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該X^1とX^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合、α2，3結合、β1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^2とX^3との間の結合が、β1，3結合、β1，4結合、α1，2結合、α1，3結合、およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^3とX^4との間の結合が、β1，1結合、β1，3結合、β1，4結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択される、項目13に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目16)X^1とX^2との間の結合、X^2とX^3との間の結合およびX^3とX^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該X^1とX^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合、α2，3

結合、β1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^2とX^3との間の結合が、β1，3結合、β1，4結合、α1，2結合、α1，3結合、およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^3とX^4との間の結合が、β1，1結合、β1，3結合、β1，4結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択される、項目13に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目17)X^1とX^2との間の結合、X^2とX^3との間の結合およびX^3とX^4との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該X^1とX^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合、α2，3結合、β1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^2とX^3との間の結合が、β1，3結合、β1，4結合、α1，2結合、α1，3結合、およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^3とX^4との間の結合が、β1，1結合、β1，3結合、β1，4結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択される、項目13に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目18)前記$X^1-X^2-X^3-X^4$は、Fuc－Gal－GlcNAc－Gal、Fuc－GlcNAc－Gal－Glc、GalNAc－Gal－Glc－Cer、Gal－GalNAc－Gal－Glc、Gal－GlcNAc－Gal－Glc、Neu5Ac－Gal－GalNAc－Gal、Neu5Ac－Gal－Glc－Cer、Man－Man－Man－Man、Man－Man－Man－GlcNAc、およびMan－Man－GlcNAc－GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目13に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目19)前記$X^1-X^2-X^3-X^4$は、Fucα1，2Galβ1，3GlcNAcβ1，3Gal、Fucα1，4GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glc、GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1Cer、Galβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glc、Galβ1，3GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glc、Neu5Acα2，3Galβ1，3GalNAcβ1，4Gal、Neu5Acα2，3Galβ1，4Glcβ1，4Cer、Manα1，2Manα1，2Manα1，3Man、Manα1，2Manα1，3Manα1，6Man、Manα1，2Manα1，3Manβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，6Manα1，6Man、Manα1，3Manα1，6Manβ1，4GlcNAc、Manα1，3Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，6Manα1，6Manβ1，4GlcNAcおよびMan α1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目18に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目20)前記糖鎖が、以下の構造:$R^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-R^2$を有し、ここで、該$R^1$および該$R^2$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、Fuc、Neu5Acお

よびManからなる群より選択され、該X^2は、GalまたはManであり、該X^3は、GlcNAc、GalNAcおよびManからなる群より選択され、該X^4は、Gal、GlcNAcおよびManからなる群より選択され、そして該X^5は、Glc、CerおよびGlcNAcからなる群より選択される、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目21)前記糖鎖は、R^2側で直接的にか、または疎水性相互作用のように間接的に前記リポソームに結合する、項目20に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目22)X^1とX^2との間の結合、X^2とX^3との間の結合、X^3とX^4との間の結合およびX^4とX^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該X^1とX^2との間の結合が、β1，3結合、α1，2結合、α2，3結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^2とX^3との間の結合が、β1，3結合、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^3とX^4との間の結合が、β1，3結合、β1，4結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^4とX^5との間の結合が、β1，1結合またはβ1，4結合である、項目20に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目23)X^1とX^2との間の結合、X^2とX^3との間の結合、X^3とX^4との間の結合およびX^4とX^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該X^1とX^2との間の結合が、β1，3結合、α1，2結合、α2，3結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^2とX^3との間の結合が、β1，3結合、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^3とX^4との間の結合が、β1，3結合、β1，4結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^4とX^5との間の結合が、β1，1結合またはβ1，4結合である、項目20に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目24)X^1とX^2との間の結合、X^2とX^3との間の結合、X^3とX^4との間の結合およびX^4とX^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該X^1とX^2との間の結合が、β1，3結合、α1，2結合、α2，3結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^2とX^3との間の結合が、β1，3結合、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^3とX^4との間の結合が、β1，3結合、β1，4結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^4とX^5との間の結合が、β1，1結合またはβ1，4結合である、項目20に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目25)X^1と

X^2との間の結合、X^2とX^3との間の結合、X^3とX^4との間の結合およびX^4とX^5との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該X^1とX^2との間の結合が、β1，3結合、α1，2結合、α2，3結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^2とX^3との間の結合が、β1，3結合、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^3とX^4との間の結合が、β1，3結合、β1，4結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該X^4とX^5との間の結合が、β1，1結合またはβ1，4結合である、項目20に記載の糖鎖修飾リポ

ソーム。(項目26)前記$X^1-X^2-X^3-X^4-X^5$は、Fuc－Gal－GlcNAc－Gal－Glc、Gal－GalNAc－Gal－Glc－Cer、Neu5Ac－Gal－GalNAc－Gal－Glc、Man－Man－Man－Man－GlcNAcおよびMan－Man－Man－GlcNAc－GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目20に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目27)前記$X^1-X^2-X^3-X^4-X^5$は、Fucα1，2Galβ1，3GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glc、Galβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1Cer、Neu5Acα2，3Galβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ、Manα1，2Manα1，2Manα1，3Manβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，3Manα1，6Manβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，3Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，6Manα1，6Manβ1，4GlcNAc、Manα1，3Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，6Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、からなる群より選択される構造を有する、項目26に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目28)前記糖鎖が、以下の構造:$R^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-R^2$を有し、ここで、該$R^1$および該$R^2$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該X^1は、ManまたはNeu5Acであり、該X^2は、ManまたはGalであり、該X^3は、ManまたはGalNAcであり、該X^4は、ManまたはGalあり、該X^5は、GlcNAcまたはGlcあり、そして該X^6は、GlcNAcまたはCerである、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目29)前記糖鎖は、R^2側で直接的にか、または疎水性相互作用のように間接的に前記リポソームに結合する、項目28に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目30)X^1とX^2との間の結合、X^2とX^3との間の結合、X^3とX^4との間の結合、X^4とX^5との間の結合およびX

^{5}とX^{6}との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該X^{1}とX^{2}との間の結合がα1，2結合またはα2，3結合であり、該X^{2}とX^{3}との間の結合がα1，2結合、α1，3結合、α1，6結合またはβ1，3結合であり、該X^{3}とX^{4}との間の結合がα1，3結合またはα1，6結合であり、該X^{4}とX^{5}との間の結合がβ1，4結合であり、該X^{5}とX^{6}との間の結合が、β1，1結合またはβ1，4結合である、項目28に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目31)X^{1}とX^{2}との間の結合、X^{2}とX^{3}との間の結合、X^{3}とX^{4}との間の結合、X^{4}とX^{5}との間の結合およびX^{5}とX^{6}との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該X^{1}とX^{2}との間の結合がα1，2結合またはα2，3結合であり、該X^{2}とX^{3}との間の結合がα1，2結合、α1，3結合、α1，6結合またはβ1，3結合であり、該X^{3}とX^{4}との間の結合がα1，3結合またはα1，6結合であり、該X^{4}とX^{5}との間の結合がβ1，4結合であり、該X^{5}とX^{6}との間の結合が、β1，1結合またはβ1，4結合である、項目28に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目32)X^{1}とX^{2}との間の結合、X^{2}とX^{3}との間の結合、X^{3}とX^{4}との間の結合、X^{4}とX^{5}との間の結合およびX^{5}とX^{6}との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該X^{1}とX^{2}との間の結合がα1，2結合またはα2，3結合であり、該X^{2}とX^{3}との間の結合がα1，2結合、α1，3結合、α1，6結合またはβ1，3結合であり、該X^{3}とX^{4}との間の結合がα1，3結合またはα1，6結合であり、該X^{4}とX^{5}との間の結合がβ1，4結合であり、該X^{5}とX^{6}との間の結合が、β1，1結合またはβ1，4結合である、項目28に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目33)X^{1}とX^{2}との間の結合、X^{2}とX^{3}との間の結合、X^{3}とX^{4}との間の結合、X^{4}とX^{5}との間の結合およびX^{5}とX^{6}との間の結合からなる群より選択される少なくとも4つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該X^{1}とX^{2}との間の結合がα1，2結合またはα2，3結合であり、該X^{2}とX^{3}との間の結合がα1，2結合、α1，3結合、α1，6結合またはβ1，3結合であり、該X^{3}とX^{4}との間の結合がα1，3結合またはα1，6結合であり、該X^{4}とX^{5}との間の結合がβ1，4結合であり、該X^{5}とX^{6}との間の結合が、β1，1結合またはβ1，4結合である、項目28に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目34)X^{1}とX^{2}との間の結合、X^{2}とX^{3}との間の結合、X^{3}とX^{4}との間の結合、X^{4}とX^{5}との間の結合およびX^{5}とX^{6}との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定さ

れており、ここで、該X^1とX^2との間の結合がα1，2結合またはα2，3結合であり、該X^2とX^3との間の結合がα1，2結合、α1，3結合、α1，6結合またはβ1，3結合であり、該X^3とX^4との間の結合がα1，3結合またはα1，6結合であり、該X^4とX^5との間の結合がβ1，4結合であり、該X^5とX^6との間の結合が、β1，1結合またはβ1，4結合である、項目28に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目35)前記$X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$は、Man－Man－Man－Man－GlcNAc－GlcNAcまたはNeu5Ac－Gal－GalNAc－Gal－Glc－Cerである、項目28に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目36)前記$X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6$は、Manα1，2Manα1，2Manα1，3Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，3Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，6Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcおよびNeu5Acα2，3Galβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1Cerからなる群より選択される構造を有する、項目35に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目37)前記糖鎖のリポソーム最近位端の糖が、Gal、GalNAc、Man、Glc、GlcNAcおよびSerならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目38)前記糖鎖のリポソーム最遠位端の糖が、Gal、3'－(O－SO_3H)Gal、GalNAc、Man、FucおよびNeu5Acならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目39)前記糖鎖のリポソーム最近位端の糖が、Gal、GalNAc、Man、Glc、GlcNAcおよびSerならびにそれらの組み合わせからなる群より選択され、かつ前記糖鎖のリポソーム最遠位端の糖が、Gal、GalNAc、3'－(O－SO_3H)Gal、Man、FucおよびNeu5Acならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目40)前記糖鎖のリポソーム最近位端の糖が、SerまたはCerである、項目37に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目41)前記糖鎖のリポソーム最遠位端の糖が、3'－(O－SO_3H)Galである、項目38に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目42)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Fuc^1-A^2-R^Z$を有し、ここで該A^2は、Gal、GlcおよびGlcNAcからなる群より選択され、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目43)Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，4結

合からなる群より選択される、項目42に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目44)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりFuc－Gal、Fuc－GlcおよびFuc－GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目42に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目45)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりFucα1，2Gal、Fucα1，3Glc、Fucα1，3GlcNAcおよびFucα1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目44に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目46)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:Fuc^1－A^2－A^3－R^Zを有し、ここで該A^2は、GalまたはGlcNAcであり、該A^3は、Glc、GalおよびGlcNAcからなる群より選択され、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目47)Fuc^1とA^2との間の結合およびA^2とA^3との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合またはα1，4結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合である、項目46に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目48)Fuc^1とA^2との間の結合およびA^2とA^3との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合またはα1，4結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合である、項目46に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目49)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりFuc－Gal－Glc、Fuc－Gal－GlcNAcおよびFuc－GlcNAc－Galからなる群より選択される構造を有する、項目46に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目50)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりFucα1，2Galβ1，4Glc、Fucα1，2Galβ1，3GlcNAc、Fucα1，2Galβ1，4GlcNAcおよびFucα1，4GlcNAcβ1，3Galからなる群より選択される構造を有する、項目49に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目51)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:Fuc^1－A^2－A^3－A^4－R^Zを有し、ここで該A^2は、GalまたはGlcNAであり、該A^3は、GalまたはGlcNAであり、該A^4は、GalまたはGlcであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目52)Fuc^1とA^2との間の結合、A^2とA^3との間の結合およびA^3とA^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、

ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合またはα1，4結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結合であり、該A^3とA^4との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合である、項目51に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目53)Fuc^1とA^2との間の結合、A^2とA^3との間の結合およびA^3とA^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合またはα1，4結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結合であり、該A^3とA^4との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合である、項目51に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目54)Fuc^1とA^2との間の結合、A^2とA^3との間の結合およびA^3とA^4との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合またはα1，4結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結合であり、該A^3とA^4との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合である、項目51に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目55)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりFuc－Gal－GlcNAc－GalまたはFuc－GlcNAc－Gal－Glcの構造を有する、項目51に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目56)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりFucα1，2Galβ1，3GlcNAcβ1，3，GalまたはFucα1，4GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glcの構造を有する、項目55に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目57)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:Fuc^1－A^2－A^3－A^4－A^5－R^Zを有し、ここで該A^2は、Galであり、該A^3は、GlcNAであり、該A^4は、Galであり、該A^5は、Glcであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目58)Fuc^1とA^2との間の結合、A^2とA^3との間の結合、A^3とA^4との間の結合およびA^4とA^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結合であり、該A^3とA^4との間の結合が、β1，3結合であり、該A^4とA^5との間の結合が、β1，4結合である、項目57に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目59)Fuc^1とA^2との間の結合、A^2とA^3との間の結合、A^3とA^4との間の結合およびA^4とA^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結

合であり、該A^3とA^4との間の結合が、β1，3結合であり、該A^4とA^5との間の結合が、β1，4結合である、項目57に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目60）Fuc^1とA^2との間の結合、A^2とA^3との間の結合、A^3とA^4との間の結合およびA^4とA^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結合であり、該A^3とA^4との間の結合が、β1，3結合であり、該A^4とA^5との間の結合が、β1，4結合である、項目57に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目61）Fuc^1とA^2との間の結合、A^2とA^3との間の結合、A^3とA^4との間の結合およびA^4とA^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも4つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結合であり、該A^3とA^4との間の結合が、β1，3結合であり、該A^4とA^5との間の結合が、β1，4結合である、項目57に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目62）Fuc^1とA^2との間の結合、A^2とA^3との間の結合、A^3とA^4との間の結合およびA^4とA^5との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該Fuc^1とA^2との間の結合が、α1，2結合であり、該A^2とA^3との間の結合が、β1，3結合であり、該A^3とA^4との間の結合が、β1，3結合であり、該A^4とA^5との間の結合が、β1，4結合である、項目57に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目63）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりFuc－Gal－GlcNAc－Gal－Glcの構造を有する、項目57に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目64）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりFucα1，2Galβ1，3GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glcの構造を有する、項目63に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目65）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：Gal^1－B^2－R^Zを有し、ここで該Gal^1は、硫酸化されていても硫酸化されていなくてもよく、該B^2は、Gal、GalNAc、GlcNAcおよびGlcからなる群より選択され、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目66）Gal^1とB^2との間の結合が、α1，3結合、β1，3結合、β1，4結合およびβ1，6結合からなる群より選択される、項目65に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目67）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGal－Gal、Gal－GalNAc、Gal－GlcおよびGal－GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項

目65に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目68)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGalα1，3Gal、Galβ1，3GalNAc、Galβ1，3GlcNAc、Galβ1，4Glc、Galβ1，4GlcNAcおよびGalβ1，6GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目65に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目69)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Gal^1-B^2-B^3-R^Z$を有し、ここで該Gal^1は、硫酸化されていても硫酸化されていなくてもよく、該B^2は、GalNAcまたはGlcNAcであり、該B^3は、Galであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目70)Gal^1とB^2との間の結合およびB^2とB^3との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Gal^1とB^2との間の結合がβ1，3結合であり、該B^2とB^3との間の結合が、β1，4結合またはβ1，3結合である、項目69に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目71)Gal^1とB^2との間の結合およびB^2とB^3との間の結合からなる群より選択されるの糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該Gal^1とB^2との間の結合がβ1，3結合であり、該B^2とB^3との間の結合が、β1，4結合またはβ1，3結合である、項目69に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目72)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGal－GalNAc－GalまたはGal－GlcNAc－Galの構造を有する、項目69に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目73)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGalβ1，3GalNAcβ1，4Gal、Galβ1，3GlcNAcβ1，3GalおよびGalβ1，3GlcNAcβ1，3Galからなる群より選択される構造を有する、項目72に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目74)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Gal^1-B^2-B^3-B^4-R^Z$を有し、ここで該Gal^1は、硫酸化されていても硫酸化されていなくてもよく、該B^2は、GalNAcまたはGlcNAcであり、該B^3は、Galであり、該B^4は、Glcであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目75)Gal^1とB^2との間の結合、B^2とB^3との間の結合およびB^3とB^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Gal^1とB^2との間の結合がβ1，3結合であり、該B^2とB^3との間の結合がβ1，4結合またはβ1，3結合であり、該B^3とB^4との間の結合がβ1，4結合である、項目74に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目76)Gal^1とB^2との間の結合、B^2とB^3との間の結合

およびB^{3}とB^{4}との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Gal^{1}とB^{2}との間の結合がβ
1，3結合であり、該B^{2}とB^{3}との間の結合がβ1，4結合またはβ1，3結合であり、該B^{3}とB^{4}との間の結合がβ1，4結合である、項目74に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目77)Gal^{1}とB^{2}との間の結合、B^{2}とB^{3}との間の結合およびB^{3}とB^{4}との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該Gal^{1}とB^{2}との間の結合がβ1，3結合であり、該B^{2}とB^{3}との間の結合がβ1，4結合またはβ1，3結合であり、該B^{3}とB^{4}との間の結合がβ1，4結合である、項目74に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目78)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGal－GalNAc－Gal－GlcまたはGal－GlcNAc－Gal－Glcの構造を有する、項目74に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目79)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGalβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4GlcまたはGalβ1，3GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glcの構造を有する、項目79に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目80)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:Gal^1－B^2－B^3－B^4－B^5－R^{Z}を有し、ここで該Gal^{1}は、硫酸化されていても硫酸化されていなくてもよく、該B^{2}は、GalNAcであり、該B^{3}は、Galであり、該B^{4}は、Glcであり、該B^{5}は、Cerであり、そして該R^{Z}は、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目81)Gal^{1}とB^{2}との間の結合、B^{2}とB^{3}との間の結合、B^{3}とB^{4}との間の結合およびB^{4}とB^{5}との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Gal^{1}とB^{2}との間の結合がβ1，3結合であり、該B^{2}とB^{3}との間の結合がβ1，4結合であり、該B^{3}とB^{4}との間の結合がβ1，4結合であり、該B^{4}とB^{5}との間の結合がβ1，1結合である、項目80に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目82)Gal^{1}とB^{2}との間の結合、B^{2}とB^{3}との間の結合、B^{3}とB^{4}との間の結合およびB^{4}とB^{5}との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Gal^{1}とB^{2}との間の結合がβ1，3結合であり、該B^{2}とB^{3}との間の結合がβ1，4結合であり、該B^{3}とB^{4}との間の結合がβ1，4結合であり、該B^{4}とB^{5}との間の結合がβ1，1結合である、項目80に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目83)Gal^{1}とB^{2}との間の結合、B^{2}とB^{3}との間の結合、B^{3}とB^{4}との間の結合およびB^{4}とB^{5}との間の結合からなる群より選択さ

れる少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Gal^1とB^2との間の結合がβ1，3結合であり、該B^2とB^3との間の結合がβ1，4結合であり、該B^3とB^4との間の結合がβ1，4結合であり、該B^4とB^5との間の結合がβ1，1結合である、項目80に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目84)Gal^1とB^2との間の結合、B^2とB^3との間の結合、B^3とB^4との間の結合およびB^4とB^5との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該Gal^1とB^2との間の結合がβ1，3結合であり、該B^2とB^3との間の結合がβ1，4結合であり、該B^3とB^4との間の結合がβ1，4結合であり、該B^4とB^5との間の結合がβ1，1結合である、項目80に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目85)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGal－GalNAc－Gal－Glc－Cerの構造を有する、項目80に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目86)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGalβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1Cerの構造を有する、項目85に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目87)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$GalNAc^1－C^2－R^Z$を有し、ここで該C^2は、GalまたはSerであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目88)$GalNAc^1$とC^2との間の結合が、α1，3結合または1－O－結合であり、ここで、α1－O－結合はC^2がSerの場合に存在する、項目80に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目89)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGalNAc－GalまたはGalNAc－Serの構造を有する、項目87に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目90)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりGalNAcα1，3GalまたはGalNAcα1－O－L－Serの構造を有する、項目89に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目91)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Man^1－D^2－R^Z$を有し、ここで該D^2は、Manであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目92)Man^1とD^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合、α1，4結合およびα1，6結合からなる群より選択される、項目91に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目93)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりMan－Manの構造を有する、項目91に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目94)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりManα1，2Man、Manα1，3Man、Manα1，4Manお

よびMan α 1，6Manからなる群より選択される構造を有する、項目93に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目95）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Man^1-D^2-D^3-R^Z$を有し、ここで該D^2は、Manであり、該D^3は、GlcNAcまたはManであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目96）Man^1とD^2との間の結合およびD^2とD^3との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α 1，2結合、α 1，3結合およびα 1，6結合からなる群より選択され、該D^2とD^3との間の結合が、α 1，2結合、α 1，3結合、α 1，6結合およびβ 1，4結合からなる群より選択される、項目95に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目97）Man^1とD^2との間の結合およびD^2とD^3との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α 1，2結合、α 1，3結合およびα 1，6結合からなる群より選択され、該D^2とD^3との間の結合が、α 1，2結合、α 1，3結合、α 1，6結合およびβ 1，4結合からなる群より選択される、項目95に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目98）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりMan－Man－ManまたはMan－Man－GlcNAcの構造を有する、項目95に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目99）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりMan α 1，2Man α 1，2Man、Man α 1，2Man α 1，3Man、Man α 1，2Man α 1，6Man、Man α 1，3Man α 1，6Man、Man α 1，3Man β 1，4GlcNAc、Man α 1，6Man α 1，6ManおよびMan α 1，6Man β 1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目98に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目100）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Man^1-D^2-D^3-D^4-R^Z$を有し、ここで該D^2は、Manであり、該D^3は、ManまたはGlcNAcであり、該D^4は、ManまたはGlcNAcであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目101）Man^1とD^2との間の結合、D^2とD^3との間の結合およびD^3とD^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α 1，2結合、α 1，3結合およびα 1，6結合からなる群より選択され、該D^2とD^3との間の結合が、α 1，2結合、α 1，3結合、α 1，6結合およびβ 1，4結合からなる群より選択され、該D^3

とD^{4}との間の結合が、α1，3結合、α1，6結合およびβ1，4結合からなる群より選択される、項目100に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目102）Man^{1}とD^{2}との間の結合、D^{2}とD^{3}との間の結合およびD^{3}とD^{4}との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^{1}とD^{2}との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^{2}とD^{3}との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合、α1，6結合およびβ1，4結合からなる群より選択され、該D^{3}とD^{4}との間の結合が、α1，3結合、α1，6結合およびβ1，4結合からなる群より選択される、項目100に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目103）Man^{1}とD^{2}との間の結合、D^{2}とD^{3}との間の結合およびD^{3}とD^{4}との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該Man^{1}とD^{2}との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^{2}とD^{3}との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合、α1，6結合およびβ1，4結合からなる群より選択され、該D^{3}とD^{4}との間の結合が、α1，3結合、α1，6結合およびβ1，4結合からなる群より選択される、項目100に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目104）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりMan－Man－Man－Man、Man－Man－Man－GlcNAcおよびMan－Man－GlcNAc－GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目100に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目105）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりManα1，2Manα1，2Manα1，3Man、Manα1，2Manα1，3Manα1，6Man、Manα1，2Manα1，3Manβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，6Manα1，6Man、Manα1，3Manα1，6Manβ1，4GlcNAc、Manα1，3Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，6Manα1，6Manβ1，4GlcNAcおよびManα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目104に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目106）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：Man^1－D^2－D^3－D^4－D^5－R^{Z}を有し、ここで該D^{2}は、Manであり、該D^{3}は、Manであり、該D^{4}は、ManまたはGlcNAcであり、該D^{5}は、GlcNAcであり、そして該R^{Z}は、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目107）Man^{1}とD^{2}との間の結合、D^{2}とD^{3}との間の結合、D^{3}とD^{4}との間の結合およびD^{4}とD^{5}との

間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^2とD^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^3とD^4との間の結合が、α1，3結合、α1，6結合およびβ1，4結合からなる群より選択され、該D^4とD^5との間の結合が、β1，4結合である、項目106に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目108)Man^1とD^2との間の結合、D^2とD^3との間の結合、D^3とD^4との間の結合およびD^4とD^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^2とD^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^3とD^4との間の結合が、α1，3結合、α1，6結合およびβ1，4結合からなる群より選択され、該D^4とD^5との間の結合が、β1，4結合である、項目106に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目109)Man^1とD^2との間の結合、D^2とD^3との間の結合、D^3とD^4との間の結合およびD^4とD^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^2とD^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^3とD^4との間の結合が、α1，3結合、α1，6結合およびβ1，4結合からなる群より選択され、該D^4とD^5との間の結合が、β1，4結合である、項目106に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目110)Man^1とD^2との間の結合、D^2とD^3との間の結合、D^3とD^4との間の結合およびD^4とD^5との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^2とD^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^3とD^4との間の結合が、α1，3結合、α1，6結合およびβ1，4結合からなる群より選択され、該D^4とD^5との間の結合が、β1，4結合である、項目106に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目111)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりMan－Man－Man－Man－GlcNAcまたはMan－Man－Man－GlcNAc－GlcNAcの構造を有する、項目106に記載の糖

鎖修飾リポソーム。(項目112)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりMan α1, 2Man α1, 2Man α1, 3Man β1, 4GlcNAc、Man α1, 2Man α1, 3Man α1, 6Man β1, 4GlcNAc、Man α1, 2Man α1, 3Man β1, 4GlcNAc β1, 4GlcNAc、Man α1, 2Man α1, 6Man α1, 6Man β1, 4GlcNAc、Man α1, 6Man α1, 6Man β1, 4GlcNAc β1, 4GlcNAcおよびMan α1, 3Man α1, 6Man β1, 4GlcNAc β1, 4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目111に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目113)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Man^1-D^2-D^3-D^4-D^5-D^6-R^Z$を有し、ここで該$D^2$は、Manであり、該$D^3$は、Manであり、該$D^4$は、Manであり、該$D^5$は、GlcNAcであり、該$D^6$は、GlcNAcであり、そして該$R^Z$は、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目114)Man^1とD^2との間の結合、D^2とD^3との間の結合、D^3とD^4との間の結合、D^4とD^5との間の結合およびD^5とD^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α1, 2結合であり、該D^2とD^3との間の結合が、α1, 2結合、α1, 3結合およびα1, 6結合からなる群より選択され、該D^3とD^4との間の結合が、α1, 3結合またはα1, 6結合であり、該D^4とD^5との間の結合がβ1, 4結合であり、該D^5とD^6との間の結合がβ1, 4結合である、項目113に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目115)Man^1とD^2との間の結合、D^2とD^3との間の結合、D^3とD^4との間の結合、D^4とD^5との間の結合およびD^5とD^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α1, 2結合であり、該D^2とD^3との間の結合が、α1, 2結合、α1, 3結合およびα1, 6結合からなる群より選択され、該D^3とD^4との間の結合が、α1, 3結合またはα1, 6結合であり、該D^4とD^5との間の結合がβ1, 4結合であり、該D^5とD^6との間の結合がβ1, 4結合である、項目113に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目116)Man^1とD^2との間の結合、D^2とD^3との間の結合、D^3とD^4との間の結合、D^4とD^5との間の結合およびD^5とD^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α1, 2結合であり、該D^2とD^3との間の結合が、α1, 2結合、α1, 3結合およびα1, 6結合からなる群より選択され、該D^3とD^4との間の

結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該D^4とD^5との間の結合がβ1，4結合であり、該D^5とD^6との間の結合がβ1，4結合である、項目113に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目117）Man^1とD^2との間の結合、D^2とD^3との間の結合、D^3とD^4との間の結合、D^4とD^5との間の結合およびD^5とD^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも4つの糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α1，2結合であり、該D^2とD^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^3とD^4との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該D^4とD^5との間の結合がβ1，4結合であり、該D^5とD^6との間の結合がβ1，4結合である、項目113に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目118）Man^1とD^2との間の結合、D^2とD^3との間の結合、D^3とD^4との間の結合、D^4とD^5との間の結合およびD^5とD^6との間の結合の糖鎖結合が規定されており、ここで該Man^1とD^2との間の結合が、α1，2結合であり、該D^2とD^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該D^3とD^4との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該D^4とD^5との間の結合がβ1，4結合であり、該D^5とD^6との間の結合がβ1，4結合である、項目113に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目119）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりMan－Man－Man－Man－GlcNAc－GlcNAcの構造を有する、項目113に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目120）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりManα1，2Manα1，2Manα1，3Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，3Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcおよびManα1，2Manα1，6Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目119に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目121）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Neu5Ac^1$－E^2－R^Zを有し、ここで該E^2は、GalまたはGalNAcであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目122）$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合またはα2，6結合である、項目121に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目123）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Ac－GalまたはNeu5Ac－GalNAcの構造を有する、項目121に記載の糖

鎖修飾リポソーム。（項目124）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Acα2，3GalまたはNeu5Acα2，6GalNAcの構造を有する、項目123に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目125）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Neu5Ac^{1}-E^{2}-E^{3}-R^{Z}$を有し、ここで該$E^{2}$は、GalまたはGalNAcであり、該$E^{3}$は、GlcNAc、Glc、GalNAcおよびSerからなる群より選択され、そして該R^{Z}は、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目126）$Neu5Ac^{1}$とE^{2}との間の結合およびE^{2}とE^{3}との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^{1}$とE^{2}との間の結合が、α2，3結合またはα2，6結合であり、該E^{2}とE^{3}との間の結合が、β1，3結合、β1，4結合およびα1－O－結合からなる群より選択され、ここで、α1－O－結合はE^{3}がSerの場合に存在する、求項125に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目127）$Neu5Ac^{1}$とE^{2}との間の結合およびE^{2}とE^{3}との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該$Neu5Ac^{1}$とE^{2}との間の結合が、α2，3結合またはα2，6結合であり、該E^{2}とE^{3}との間の結合が、β1，3結合、β1，4結合およびα1－O－結合からなる群より選択され、ここで、α1－O－結合はE^{3}がSerの場合に存在する、項目125に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目128）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Ac－Gal－GalNAc、Neu5Ac－Gal－GlcNAc、Neu5Ac－Gal－GlcおよびNeu5Ac－GalNAc－Serからなる群より選択される構造を有する、項目125に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目129）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Acα2，3Galβ1，3GalNAc、Neu5Acα2，3Galβ1，3GlcNAc、Neu5Acα2，3Galβ1，4Glc、Neu5Acα2，3Galβ1，4GlcNAcおよびNeu5Acα2，6GalNAcα1－O－L－Serからなる群より選択される構造を有する、項目128に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目130）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Neu5Ac^{1}-E^{2}-E^{3}-E^{4}-R^{Z}$を有し、ここで該$E^{2}$は、Galであり、該$E^{3}$は、GlcおよびGalNAcからなる群より選択され、該E^{4}は、GalおよびCerからなる群より選択され、そして該R^{Z}は、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目131）$Neu5Ac^{1}$とE^{2}との間の結合、E^{2}とE^{3}との間の結合およびE^{3}とE^{4}との間の結合からなる

群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合またはβ1，1結合からなる群より選択される、項目130に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目132)$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合およびE^3とE^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合またはβ1，1結合からなる群より選択される、項目130に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目133)$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合およびE^3とE^4との間の結合からなる群より選択されるすべての糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合またはβ1，1結合からなる群より選択される、項目130に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目134)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Ac－Gal－GalNAc－GalおよびNeu5Ac－Gal－Glu－Cerからなる群より選択される構造を有する、項目130に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目135)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Acα2，3Galβ1，3GalNAcβ1，4GalおよびNeu5Acα2，3Galβ1，4Glucβ1，1Cerからなる群より選択される構造を有する、項目134に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目136)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造:$Neu5Ac^1$－E^2－E^3－E^4－E^5－R^Zを有し、ここで該E^2は、Galであり、該E^3は、GalNAcであり、該E^4は、Galであり、該E^5は、Glcであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目137)$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合、E^3とE^4との間の結合およびE^4とE^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合であり、該E^4とE^5との間の結合がβ1，4である、項目136に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目138)$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3と

の間の結合、E^3とE^4との間の結合およびE^4とE^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合であり、該E^4とE^5との間の結合がβ1，4である、項目136に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目139）$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合、E^3とE^4との間の結合およびE^4とE^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合であり、該E^4とE^5との間の結合がβ1，4である、項目136に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目140）$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合、E^3とE^4との間の結合およびE^4とE^5との間の結合のすべてのの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合であり、該E^4とE^5との間の結合がβ1，4である、項目136に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目141）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Ac－Gal－GalNAc－Gal－Clcである構造を有する、項目136に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目142）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Acα2，3Galβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Clcである構造を有する、項目141に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目143）前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側より、以下の構造：$Neu5Ac^1$－E^2－E^3－E^4－E^5－E^6－R^Zを有し、ここで該E^2は、Galであり、該E^3は、GalNAcであり、該E^4は、Galであり、該E^5は、Glcであり、該E^6は、Cerであり、そして該R^Zは、水素であるか、または任意の糖である、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目144）$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合、E^3とE^4との間の結合、E^4とE^5との間の結合およびE^5とE^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合であり、該E^4とE^5との間の結合がβ1，4であり、該E^5とE^6との間の結合がβ1，1である項目143に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目145）$Neu5Ac^1$と

E^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合、E^3とE^4との間の結合、E^4とE^5との間の結合およびE^5とE^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合であり、該E^4とE^5との間の結合がβ1，4であり、該E^5とE^6との間の結合がβ1，1である項目143に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目146)$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合、E^3とE^4との間の結合、E^4とE^5との間の結合およびE^5とE^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合であり、該E^4とE^5との間の結合がβ1，4であり、該E^5とE^6との間の結合がβ1，1である項目143に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目147)$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合、E^3とE^4との間の結合、E^4とE^5との間の結合およびE^5とE^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも4つの糖鎖結合が規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合であり、該E^4とE^5との間の結合がβ1，4であり、該E^5とE^6との間の結合がβ1，1である項目143に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目148)$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合、E^2とE^3との間の結合、E^3とE^4との間の結合、E^4とE^5との間の結合およびE^5とE^6との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該$Neu5Ac^1$とE^2との間の結合が、α2，3結合であり、該E^2とE^3との間の結合が、β1，3結合であり、該E^3とE^4との間の結合が、β1，4結合であり、該E^4とE^5との間の結合がβ1，4であり、該E^5とE^6との間の結合がβ1，1である項目143に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目149)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Ac－Gal－GalNAc－Gal－Clc－Cerである構造を有する、項目143に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目150)前記糖鎖のリポソーム遠位端が、該遠位端側よりNeu5Acα2，3Galβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Clcβ1，1Cerである構造を有する、項目149に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目151)前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:R^1－F^2－$GlcNAc^3$を有し、ここで該R^1

は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Gal、Fuc、GlcNAcおよび3'－(O－SO_3H)Galからなる群より選択され、ここで該$GlcNAc^3$はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目152)F^2と$GlcNAc^3$との間の結合が、α1，3結合、α1，4結合、β1，3結合、β1，4結合およびβ1，6結合からなる群より選択される、項目151に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目153)前記糖鎖のリポソーム近位端が、3'－(O－SO_3H)Gal－GlcNAc、Fuc－GlcNAc、Gal－GlcNAcおよびGlcNAc－GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目151に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目154)前記糖鎖のリポソーム近位端が、3'－(O－SO_3H)Galβ1，3GlcNAc、Fucα1，3GlcNAc、Fucα1，4GlcNAc、Galβ1，3GlcNAc、Galβ1，4GlcNAc、Galβ1，6GlcNAcおよびGlcNAcβ1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目153に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目155)前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:R^1－F^2－F^3－$GlcNAc^4$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Man、FucおよびNeu5Acからなる群より選択され、該F^3は、GalまたはGlcNAcであり、ここで該$GlcNAc^4$はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目156)F^3とF^2との間の結合およびF^3と$GlcNAc^4$との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^3とF^2との間の結合が、α1，2結合、β1，4結合およびα2，3結合からなる群より選択され、該F^3と$GlcNAc^4$との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合である、項目155に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目157)F^3とF^2との間の結合およびF^3と$GlcNAc^4$との間の結合からなる群より選択されるの糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該F^3とF^2との間の結合が、α1，2結合、β1，4結合およびα2，3結合からなる群より選択され、該F^3と$GlcNAc^4$との間の結合が、β1，3結合またはβ1，4結合である、項目155に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目158)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fuc－Gal－GlcNAc、Man－GlcNAc－GlcNAcおよびNeu5Ac－Gal－GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目155に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目159)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fucα1，2Galβ1，4GlcNAc、Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Neu5Acα2，3Galβ1，3Glc

NAcおよびNeu5Acα2，3Galβ1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目158に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目160）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：$R^1-F^2-F^3-F^4-GlcNAc^5$を有し、ここで該F^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Manであり、該F^3は、Manであり、該F^4は、GlcNAcであり、ここで該$GlcNAc^5$はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目161）F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合およびF^4と$GlcNAc^5$との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^3とF^4との間の結合がβ1，4結合であり、該F^4と$GlcNAc^5$との間の結合がβ1，4結合である、項目160に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目162）F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合およびF^4と$GlcNAc^5$との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^3とF^4との間の結合がβ1，4結合であり、該F^4と$GlcNAc^5$との間の結合がβ1，4結合である、項目160に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目163）F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合およびF^4と$GlcNAc^5$との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^3とF^4との間の結合がβ1，4結合であり、該F^4と$GlcNAc^5$との間の結合がβ1，4結合である、項目160に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目164）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Man－Man－GlcNAc－GlcNAcの構造を有する、項目160に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目165）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Manα1，3Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcまたはManα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcの構造を有する、項目164に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目166）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：$R^1-F^2-F^3-F^4-F^5-GlcNAc^6$を有し、ここで該$R^1$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Manであり、該F^3は、Manであり、該F^4は、Manであり、該F^5は、GlcNAcであり、ここで該$GlcNAc^6$はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目167）F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合、F^4とF^5との間の結合およびF^5と$GlcNAc^6$

との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該F^3とF^4との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^4とF^5との間の結合がβ1，4結合であり、該F^5と$GlcNAc^6$との間の結合がβ1，4結合である、項目166に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目168)F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合、F^4とF^5との間の結合およびF^5と$GlcNAc^6$との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該F^3とF^4との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^4とF^5との間の結合がβ1，4結合であり、該F^5と$GlcNAc^6$との間の結合がβ1，4結合である、項目166に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目169)F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合、F^4とF^5との間の結合およびF^5と$GlcNAc^6$との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該F^3とF^4との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^4とF^5との間の結合がβ1，4結合であり、該F^5と$GlcNAc^6$との間の結合がβ1，4結合である、項目166に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目170)F^2とF^3との間
の結合、F^3とF^4との間の結合、F^4とF^5との間の結合およびF^5と$GlcNAc^6$との間の結合からなる群より選択されるの糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該F^3とF^4との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^4とF^5との間の結合がβ1，4結合であり、該F^5と$GlcNAc^6$との間の結合がβ1，4結合である、項目166に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目171)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Man－Man－Man－GlcNAc－GlcNAcの構造を有する、項目166に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目172)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Manα1，3Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，3Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcおよびManα1，6Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目171に記載の糖鎖修飾リポソーム。

（項目173）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：$R^1-F^2-F^3-F^4-F^5-F^6-GlcNAc^7$を有し、ここで該$R^1$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該F^2は、Manであり、該F^3は、Manであり、該F^4は、Manであり、該F^5は、Manであり、該F^6は、GlcNAcであり、ここで該$GlcNAc^7$はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目174）F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合、F^4とF^5との間の結合、F^5とF^6との間の結合およびF^6と$GlcNAc^7$との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合がα1，2結合であり、該F^3とF^4との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該F^4とF^5との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^5とF^6との間の結合がβ1，4結合であり、該F^6と$GlcNAc^7$との間の結合がβ1，4結合である、項目173に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目175）F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合、F^4とF^5との間の結合、F^5とF^6との間の結合およびF^6と$GlcNAc^7$との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合がα1，2結合であり、該F^3とF^4との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該F^4とF^5との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^5とF^6との間の結合がβ1，4結合であり、該F^6と$GlcNAc^7$との間の結合がβ1，4結合である、項目173に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目176）F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合、F^4とF^5との間の結合、F^5とF^6との間の結合およびF^6と$GlcNAc^7$との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合がα1，2結合であり、該F^3とF^4との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該F^4とF^5との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^5とF^6との間の結合がβ1，4結合であり、該F^6と$GlcNAc^7$との間の結合がβ1，4結合である、項目173に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目177）F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合、F^4とF^5との間の結合、F^5とF^6との間の結合およびF^6と$GlcNAc^7$との間の結合からなる群より選択される少なくとも4つの糖鎖結合が規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合がα1，2結合であり、該F^3とF^4との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1

，6結合からなる群より選択され、該F^4とF^5との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^5とF^6との間の結合がβ1，4結合であり、該F^6と$GlcNAc^7$との間の結合がβ1，4結合である、項目173に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目178）F^2とF^3との間の結合、F^3とF^4との間の結合、F^4とF^5との間の結合、F^5とF^6との間の結合およびF^6と$GlcNAc^7$との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該F^2とF^3との間の結合がα1，2結合であり、該F^3とF^4との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，6結合からなる群より選択され、該F^4とF^5との間の結合が、α1，3結合またはα1，6結合であり、該F^5とF^6との間の結合がβ1，4結合であり、該F^6と$GlcNAc^7$との間の結合がβ1，4結合である、項目173に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目179）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Man－Man－Man－Man－GlcNAc－GlcNAcの構造を有する、項目173に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目180）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Manα1，2Manα1，2Manα1，3Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，3Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcおよびManα1，2Manα1，6Manα1，6Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcからなる群より選択される構造を有する、項目178に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目181）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：R^1－G^2－Gal^3を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該G^2は、Fuc、GalおよびGalNacからなる群より選択され、ここでGal^3はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目182）G^2とGal^3との間の結合が、α1，2結合またはα1，3結合である、項目181に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目183）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fuc－Gal、Gal－GalおよびGalNAc－Galからなる群より選択される構造を有する、項目181に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目184）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fucα1，2Gal、Galα1，3GalおよびGalNAcα1，3Galからなる群より選択される構造を有する、項目183に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目185）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：R^1－H^2－$GalNAc^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該H^2は、Galであり、ここで$GalNAc^3$はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目186）H^2とGalN

Ac^3との間の結合が、β1，3結合である、項目184に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目187）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Gal－GalNAcの構造を有する、項目184に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目188）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Galβ1，3GalNAcの構造を有する、項目187に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目189）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：$R^1－I^2－Ser^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該I^2は、GalNAcであり、ここでSer^3はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目190）I^2とSer^3との間の結合が、α1－O－結合である、項目189に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目191）前記糖鎖のリポソーム近位端が、GalNAc－Serの構造を有する、項目189に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目192）前記糖鎖のリポソーム近位端が、GalNAcα1－O－L－Serの構造を有する、項目191に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目193）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：$R^1－I^2－I^3－Ser^4$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該I^2は、Neu5Acであり、該I^3は、GalNAcであり、ここでSer^4はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目194）I^2とI^3との間の結合およびI^3とSer^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで該I^2とI^3との間の結合がα2，6結合であり、該I^3とSer^4との間の結合がα1－O－結合である、項目193に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目195）I^2とI^3との間の結合およびI^3とSer^4との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで該I^2とI^3との間の結合がα2，6結合であり、該I^3とSer^4との間の結合がα1－O－結合である、項目193に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目196）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Neu5Ac－GalNAc－Serの構造を有する、項目193に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目197）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Neu5Acα2，6GalNAcα1－O－L－Serの構造を有する、項目196に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目198）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：$R^1－J^2－Glc^3$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該J^2は、GalまたはFucであり、ここでGlc^3はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目199）J^2とGlc^3との間の結合

が、α1，3結合またはβ1，4

結合である、項目198に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目200）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fuc－GlcまたはGal－Glcの構造を有する、項目199に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目201）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fucα1，3GlcまたはGalβ1，4Glcの構造を有する、項目200に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目202）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：$R^1-J^2-J^3-Glc^4$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該J^2は、Fuc、GlcNAcおよびNeu5Acからなる群より選択され、ここで該J^3は、Galであり、ここでGlc^4はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目203）J^2とJ^3との間の結合およびJ^3とGlc^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該J^2とJ^3との間の結合が、α1，2結合、α2，3結合およびβ1，3結合からなる群より選択され、該J^3とGlc^4との間の結合がβ1，4結合である、項目202に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目204）J^2とJ^3との間の結合およびJ^3とGlc^4との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該J^2とJ^3との間の結合が、α1，2結合、α2，3結合およびβ1，3結合からなる群より選択され、該J^3とGlc^4との間の結合がβ1，4結合である、項目202に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目205）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fuc－Gal－Glc、GlcNAc－Gal－GlcおよびNeu5Ac－Gal－Glcからなる群より選択される構造を有する、項目202に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目206）前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fucα1，2Galβ1，4Glc、GlcNAcβ1，3Galβ1，4GlcおよびNeu5Acα2，3Galβ1，4Glcからなる群より選択される構造を有する、項目203に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目207）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：$R^1-J^2-J^3-J^4-Glc^5$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該J^2は、FucまたはGalであり、該J^3は、GlcNAcであり、該J^4は、Galであり、ここでGlc^5はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目208）J^2とJ^3との間の結合、J^3とJ^4との間の結合およびJ^4とGlc^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該J^2とJ^3との間の結合が、α1，4結合またはβ1，3結合であり、該J^3とJ^4との間の結合が

β1，3結合またはβ1，4結合であり、該J^4とGlc^5との間の結合がβ1，4結合である、項目207に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目209)J^2とJ^3との間の結合、J^3とJ^4との間の結合およびJ^4とGlc^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該J^2とJ^3との間の結合が、α1，4結合またはβ1，3結合であり、該J^3とJ^4との間の結合がβ1，3結合またはβ1，4結合であり、該J^4とGlc^5との間の結合がβ1，4結合である、項目207に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目210)J^2とJ^3との間の結合、J^3とJ^4との間の結合およびJ^4とGlc^5との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該J^2とJ^3との間の結合が、α1，4結合またはβ1，3結合であり、該J^3とJ^4との間の結合がβ1，3結合またはβ1，4結合であり、該J^4とGlc^5との間の結合がβ1，4結合である、項目207に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目211)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fuc－GlcNAc－Gal－GlcまたはGal－GlcNAc－Gal－Glcの構造を有する、項目207に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目212)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fucα1，4GlcNAcβ1，3Galβ1，4GlcまたはGalβ1，3GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glcの構造を有する、項目211に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目213)前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:R^1－J^2－J^3－J^4－J^5－Glc^6を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該J^2は、Fucであり、該J^3は、Galであり、該J^4は、GlcNAcまたはGalNAcであり、該J^5は、Galであり、ここでGlc^6はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目214)J^2とJ^3との間の結合、J^3とJ^4との間の結合、J^4とJ^5との間の結合およびJ^5とGlc^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該J^2とJ^3との間の結合がα1，2結合であり、該J^3とJ^4との間の結合がβ1，3結合であり、該J^4とJ^5との間の結合がβ1，3結合であり、該J^5とGlc^6との間の結合とがβ1，4結合である、項目213に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目215)J^2とJ^3との間の結合、J^3とJ^4との間の結合、J^4とJ^5との間の結合およびJ^5とGlc^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該J^2とJ^3との間の結合がα1，2結合であり、該J^3とJ^4との間の結合がβ1，3結合であり、該J^4とJ^5との間の結合がβ1，3結合であり、該J^5とGlc^6との間の結合とがβ1，4結合である、項目213に記載の糖鎖修飾リポソーム

。(項目216)J^2とJ^3との間の結合、J^3とJ^4との間の結合、J^4とJ^5との間の結合およびJ^5とGlc^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該J^2とJ^3との間の結合がα1，2結合であり、該J^3とJ^4との間の結合がβ1，3結合であり、該J^4とJ^5との間の結合がβ1，3結合であり、該J^5とGlc^6との間の結合とがβ1，4結合である、項目213に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目217)J^2とJ^3との間の結合、J^3とJ^4との間の結合、J^4とJ^5との間の結合およびJ^5とGlc^6との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該J^2とJ^3との間の結合がα1，2結合であり、該J^3とJ^4との間の結合がβ1，3結合であり、該J^4とJ^5との間の結合がβ1，3結合であり、該J^5とGlc^6との間の結合とがβ1，4結合である、項目213に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目218)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fuc－Gal－GlcNAc－Gal－Glcの構造を有する、項目213に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目219)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Fucα1，2Galβ1，3GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glcの構造を有する、項目218に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目220)前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:R^1－K^2－Man^3を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該K^2は、Manであり、ここでMan^3はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目221)K^2とMan^3との間の結合が、α1，2結合、α1，3結合およびα1，4結合からなる群より選択される、項目220に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目222)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Man－Manの構造を有する、項目220に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目223)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Manα1，2Man、Manα1，3ManおよびManα1，4Manからなる群より選択される構造を有する、項目222に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目224)前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:R^1－L^2－Cer^3を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該L^2は、Glcであり、ここでCer^3はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目225)L^2とCer^3との間の結合が、β1，1結合である、項目224に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目226)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Glc－Cerの構造を有する、項目224に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目227)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Glcβ1，1Cerの構造

を有する、項目226に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目228)前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-L^2-L^3-Cer^4$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該L^2は、Galであり、該L^3は、Glcであり、ここでCer^4はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目229)L^2とL^3との間の結合およびL^3とCer^4との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合が、β1,4結合であり、該L^3とCer^4との間の結合がβ1,1結合である、項目228に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目230)L^2とL^3との間の結合およびL^3とCer^4との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合が、β1,4結合であり、該L^3とCer^4との間の結合がβ1,1結合である、項目228に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目231)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Gal−Glc−Cerの構造を有する、
項目228に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目232)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Galβ1,4Glcβ1,1Cerの構造を有する、項目231に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目233)前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:$R^1-L^2-L^3-L^4-Cer^5$を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、そして該L^2は、GalNAcまたはNeu5Acであり、該L^3は、Galであり、該L^4は、Glcであり、ここでCer^5はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目234)L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合およびL^4とCer^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合が、α2、3結合またはβ1,4結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1,4結合であり、該L^4とCer^5との間の結合がβ1,1結合である、項目233に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目235)L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合およびL^4とCer^5との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合が、α2、3結合またはβ1,4結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1,4結合であり、該L^4とCer^5との間の結合がβ1,1結合である、項目233に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目236)L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合およびL^4とCer^5との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべ

てが規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合が、α2、3結合またはβ1，4結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，4結合であり、該L^4とCer^5との間の結合がβ1，1結合である、項目233に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目237）前記糖鎖のリポソーム近位端が、GalNAc－Gal－Glc－CerおよびNeu5Ac－Gal－Glu－Cerからなる群より選択される構造を有する、項目233に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目238）前記糖鎖のリポソーム近位端が、GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1CerおよびNeu5Acα2、3Galβ1，4Gluβ1，1Cerからなる群より選択される構造の構造を有する、項目237に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目239）前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造：$R^1-L^2-L^3-L^4-L^5-Cer^6$を有し、ここで該$R^1$は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該L^2は、Galであり、該L^3は、GalNAcであり、該L^4は、Galであり、該L^5は、Glcであり、ここでCer^6はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目240）L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合およびL^5とCer^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がβ1、3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，4結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とCer^6との間の結合とがβ1，1結合である、項目239に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目241）L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合およびL^5とCer^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がβ1、3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，4結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とCer^6との間の結合とがβ1，1結合である、項目239に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目242）L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合およびL^5とCer^6との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がβ1、3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，4結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とCer^6との間の結合とがβ1，1結合である、項目239に記載の糖鎖修飾リポソーム。（項目243）L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合およびL^5とCer^6との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが

規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がβ1、3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，4結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とCer^6との間の結合とがβ1，1結合である、項目239に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目244)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Gal－GalNAc－Gal－Glc－Cerの構造を有する、項目239に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目245)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Galβ1、3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1Cerの構造を有する、項目244に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目246)前記糖鎖のリポソーム近位端が、以下の構造:R^1－L^2－L^3－L^4－L^5－L^6－Cer^7を有し、ここで該R^1は、独立して、水素であるか、または任意の糖鎖であり、該L^2は、Neu5Acであり、該L^3は、Galであり、該L^4は、GalNacであり、該L^5は、Galであり、該L^6は、Glcであり、ここでCer^7はリポソームの最近位端に存在する、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目247)L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合、L^5とL^6との間の結合およびL^6とCer^7との間の結合からなる群より選択される少なくとも1つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がα2，3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，3結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とL^6との間の結合がβ1，4であり、該L^6とCer^7との間の結合とがβ1，1結合である、項目246に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目248)L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合、L^5とL^6との間の結合およびL^6とCer^7との間の結合からなる群より選択される少なくとも2つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がα2，3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，3結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とL^6との間の結合がβ1，4であり、該L^6とCer^7との間の結合とがβ1，1結合である、項目246に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目249)L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合、L^5とL^6との間の結合およびL^6とCer^7との間の結合からなる群より選択される少なくとも3つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がα2，3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，3結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とL^6との間の結合がβ1，4であり、該L^6とCer^7との間の結合とがβ1，1結合である、項目246に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目250)L^2とL^3との間の結合、L^3と

L^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合、L^5とL^6との間の結合およびL^6とCer^7との間の結合からなる群より選択される少なくとも4つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がα2，3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，3結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とL^6との間の結合がβ1，4であり、該L^6とCer^7との間の結合とがβ1，1結合である、項目246に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目251)L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合、L^5とL^6との間の結合およびL^6とCer^7との間の結合からなる群より選択される少なくとも4つの糖鎖結合が規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がα2，3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，3結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とL^6との間の結合がβ1，4であり、該L^6とCer^7との間の結合とがβ1，1結合である、項目246に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目252)L^2とL^3との間の結合、L^3とL^4との間の結合、L^4とL^5との間の結合、L^5とL^6との間の結合およびL^6とCer^7との間の結合からなる群より選択される糖鎖結合のすべてが規定されており、ここで、該L^2とL^3との間の結合がα2，3結合であり、該L^3とL^4との間の結合がβ1，3結合であり、該L^4とL^5との間の結合がβ1，4結合であり、該L^5とL^6との間の結合がβ1，4であり、該L^6とCer^7との間の結合とがβ1，1結合である、項目246に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目253)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Neu5Ac－Gal－GalNAc－Gal－Glc－Cerの構造を有する、項目246に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目254)前記糖鎖のリポソーム近位端が、Neu5Acα2、3Galβ1、3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1Cerの構造を有する、項目253に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目255)前記糖鎖のリポソーム最近位端の糖が、GlcまたはGlcNAcであり、かつ前記糖鎖のリポソーム最遠位端の糖がGalまたはFucである、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目256)前記糖鎖のリポソーム最近位端の糖が、GlcNAcであり、かつ前記糖鎖のリポソーム最遠位端の糖がManである、項目1に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目257)以下:Fucα1，2Galβ1，3GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glc、Fucα1，2Galβ1，4(Fucα1，3)GlcNAc、Galα1，3(Fucα1，2)Gal、Galβ1，3(Fucα1，4)GlcNAc、Galβ1，3(Fucα1，4)GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glc、Galβ1，4(Fu

cα1, 3)GlcNAc、Galβ1, 4Glc、Neu5Acα2, 6GalNAcα1－O－L－Ser、3'－(O－SO_3H)Galβ1, 3(Fucα1, 4)GlcNAc、Fucα1, 2Galβ1, 4(Fucα1, 3)Glc、Galβ1, 3GlcNAcβ1, 3Galβ1, 4Glc、Galβ1, 6GlcNAc、GalNAcα1－O－L－Ser、Neu5Acα2, 3Galβ1, 3(Fucα1, 4)GlcNAc、Neu5Acα2, 3Galβ1, 4(Fucα1, 3)GlcNAc、Neu5Acα2, 3Galβ1, 4Glc、Galα1, 3Gal、Fucα1, 2Gal、Galβ1, 3GalNAc、Galβ1, 4(Fucα1, 3)Glc、Galβ1, 4GlcNAc、GalNAcα1, 3(Fucα1, 2)Gal、Galβ1, 3GalNAcβ1, 4Galβ1, 4Glcβ1, 1Cer＋Neu5Acα2, 3Galβ1, 3GalNAcβ1, 4(Neu5Acα2, 3)Galβ1, 4Glcβ1, 1Cer、Manα1, 2Man、Manα1, 2Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 3)Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 2Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAc、Manα1, 2Manα1, 6(Manα1, 3)Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 2Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAc、Manα1, 3Man、Manα1, 4Man、Manα1, 6(Manα1, 3)Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 2Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAc、Manα1, 6(Manα1, 3)Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAc、Manα1, 6(Manα1, 3)Manα1, 6(Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAcおよびManα1, 6(Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAcならびにそれらの2つ以上の組み合わせからなる群より選択される糖鎖が結合している、糖鎖修飾リポソーム。(項目258)前記糖鎖が、経口投与について適切な修飾結合密度で含まれる、項目1から257のいずれか1項に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目259)前記修飾結合密度が、少なくとも0．0075mg糖鎖／mg脂質である、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目260)Fucα1, 2Galβ1, 3GlcNAcβ1, 3Galβ1, 4Glc、Fucα1, 2Galβ1, 4(Fucα1, 3)GlcNAc、Galα1, 3(Fucα1, 2)Gal、Galβ1, 3(Fucα1, 4)GlcNAc、Galβ1, 3(Fucα1, 4)GlcNAcβ1, 3Galβ1, 4Glc、Galβ1, 4(Fucα1, 3)GlcNAc、Galβ1, 4Glc、Neu5Acα2, 6GalNAcα1－O－L－Ser、3'－(O－SO_3H)Galβ1, 3(Fucα1, 4)GlcNAc、Fucα1, 2Galβ1, 4(Fucα1, 3)Glc、Galβ1, 3GlcNAcβ1, 3Galβ1, 4Glc、Galβ1, 6GlcNAc、GalNAcα1－O－L－Ser、Neu5Acα2, 3Galβ1, 3(Fuc

α1，4)GlcNAc、Neu5Acα2，3Galβ1，4(Fucα1，3)GlcNAc、Neu5Acα2，3Galβ1，4Glc、Galα1，3Gal、Fucα1，2Gal、Galβ1，3GalNAc、Galβ1，4(Fucα1，3)Glc、Galβ1，4GlcNAc、GalNAcα1，3(Fucα1，2)Gal、Galβ1，3GalNAcβ1，4Galβ1，4Glcβ1，1Cer＋Neu5Acα2，3Galβ1，3GalNAcβ1，4(Neu5Acα2，3)Galβ1，4Glcβ1，1Cer、Manα1，2Man、Manα1，2Manα1，6(Manα1，2Manα1，3)Manα1，6(Manα1，2Manα1，2Manα1，3)Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，2Manα1，6(Manα1，3)Manα1，6(Manα1，2Manα1，2Manα1，3)Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，3Man、Manα1，4Man、Manα1，6(Manα1，3)Manα1，6(Manα1，2Manα1，2Manα1，3)Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，6(Manα1，3)Manα1，6(Manα1，2Manα1，3)Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAc、Manα1，6(Manα1，3)Manα1，6(Manα1，3)Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcおよびManα1，6(Manα1，3)Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcならびにそれらの2つ以上の組み合わせからなる群より選択される糖鎖が、少なくとも0．0075mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目261)Manα1，2Man、Manα1，4Manおよびマンα1，3Manからなる群より選択される糖鎖が、約0．0075mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目262)Manα1，6(Manα1，3)Manβ1，4GlcNAcβ1，4GlcNAcが、約0．0205mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目263)Fucα1，2Gal、Fucα1，2Galβ1，3GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glc、GalNAcα1，3(Fucα1，2)Gal、Galβ1，3GalNAc、Galβ1，3(Fucα1，4)GlcNAcβ1，3Galβ1，4Glc、Galα1，3(Fucα1，2)Gal、Galβ1，4Glc、Galβ1，4GlcNAc、Galβ1，4(Fucα1，3)GlcNAc、Fucα1，2Galβ1，4(Fucα1，3)GlcNAc、Neu5Acα2，6GalNAcα1－O－L－Ser、Galβ1，4GlcNAcおよびGalβ1，3(Fucα1，4)GlcNAcからなる群より選択される糖鎖が、約0．025mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目264)Manα1，6(Manα1，3)Manα1，6(Manα1，3)Manβ1，4

GlcNAcβ1, 4GlcNAcが、約0. 0275mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目265)Manα1, 6(Manα1, 3)Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAcが、約0. 031mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目266)Manα1, 6(Manα1, 3)Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 2Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAcが、約0. 035mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目267)Manα1, 2Manα1, 6(Manα1, 3)Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 2Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAcが、約0. 0385mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目268)Manα1, 2Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 3)Manα1, 6(Manα1, 2Manα1, 2Manα1, 3)Manβ1, 4GlcNAcβ1, 4GlcNAcが、約0. 042mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目269)Fucα1, 2Galβ1, 4(Fucα1, 3)Glc、Neu5Acα2, 3Galβ1, 4Glc、Galβ1, 3GalNAc、Galβ1, 3GlcNAcβ1, 3Galβ1, 4Glc、Galβ1, 4(Fucα1, 3)Glc、Fucα1, 2Gal、GalNAcα1, 3(Fucα1, 2)Gal、GalNAcα1－O－L－Ser、Galβ1, 6GlcNAc、Galα1, 3Gal、3'－(O－SO_3H)Galβ1, 3(Fucα1, 4)GlcNAc、Neu5Acα2, 3Galβ1, 4(Fucα1, 3)GlcNAcおよびNeu5Acα2, 3Galβ1, 3(Fucα1, 4)GlcNAcからなる群より選択される糖鎖が、約0. 5mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目270)Galβ1, 3GalNAcβ1, 4Galβ1, 4Glcβ1, 1Cer＋Neu5Acα2, 3Galβ1, 3GalNAcβ1, 4(Neu5Acα2, 3)Galβ1, 4Glcβ1, 1Cerが、約0. 75mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目271)Fucα1, 2Gal、GalNAcα1, 3(Fucα1, 2)Gal、Galβ1, 3GalNAc、Galβ1, 4GlcおよびGalβ1, 4(Fucα1, 3)Glcからなる群より選択される糖鎖が、約0. 025～約0. 5mg糖鎖／mg脂質の修飾結合密度で含まれる、項目258に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目272)前記糖鎖がリンカーを介して前記リポソームの膜に結合されている、項目1から271のいずれか1項に記載の糖鎖修飾リポソーム。(

項目273)前記リンカーが生体由来蛋白質である、項目272に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目274)前記リンカーがヒト由来蛋白質である、項目273に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目275)前記リンカーがヒト由来血清蛋白質である、項目274に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目276)前記リンカーがヒト血清アルブミンまたはウシ血清アルブミンである項目272に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目277)前記糖鎖修飾リポソームが、リポソーム膜またはリンカーの少なくとも一方に親水性化合物を結合させることにより親水性化されている、項目1から276のいずれか1項に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目278)前記リポソームと前記糖鎖が、ペプチド結合により結合している、項目1から271のいずれか1項に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目279)前記リポソームの膜上にあるガングリオシドと前記リンカーが共有結合により結合し、該リンカーの末端が、ペプチド結合により結合している、項目2
72に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目280)前記親水性化合物が、トリス(ヒドロキシアルキル)アミノアルカンである、項目277に記載の糖鎖修飾リポソーム。(項目281)リポソーム番号27、29、40、45、50、53、56、67、68、69、70、71、87、105、117、120、125、139、142、150、152、153、154、175、184、186、197、204、224、225、230、237、240、273、285、288、290または301のいずれかの構造を有する、糖鎖修飾リポソーム。(項目282)項目1から281のいずれか1項に記載の糖鎖修飾リポソームを含む、静脈投与用及び経口投与用薬物送達媒体。(項目283)項目1から281のいずれか1項に記載の糖鎖修飾リポソームと投与が所望される物質とを含む、静脈投与用及び経口投与用組成物。(項目284)前記所望される物質が、診断薬、研究試薬および機能性食品から選択される物質である、項目283に記載の静脈投与用及び経口投与用組成物。(項目285)
前記診断薬が、DNAプローブ診断薬、X線造影剤、放射性試薬、放射性造影剤、放射性診断薬、蛍光試薬、蛍光造影剤、蛍光診断薬、CT用造影剤、PET用造影剤、SPECT用造影剤、MRI用造影剤、エイズ診断薬、血液学的検査用試薬、機能検査用試薬、微生物検査用試薬、分子イメージング、インビボイメージング、蛍光イメージング、発光イメージング、セルソーター、PETおよびSPECTからなる群より選択される診断薬である、項目284に記載の静脈投与用及び経口投与用組成物。

（項目286）前記研究試薬が、組換えDNA技術、イムノアッセイ、ハイブリダイゼーション法、酵素アッセイにおいて使用される試薬である、項目284に記載の静脈投与用及び経口投与用組成物。（項目287）前記機能性食品が、ビタミン、ミネラル、アミノ酸、炭水化物を含む食品である、項目284に記載の静脈投与用及び経口投与用組成物。（項目288）項目1から281のいずれか1項に記載の糖鎖修飾リポソームと医薬活性成分をさらに含む、静脈投与用及び経口投与用薬学的組成物。（項目289）前記糖鎖修飾リポソームが、薬剤または遺伝子を封入しているか、または結合している、項目288に記載の静脈投与用及び経口投与用薬学的組成物。（項目290）
前記薬剤が、バイオ医薬品またはバイオ治療用物質（例えば、siRNA、shRNA、siRNA誘導体、shRNA誘導体、RNA、RNA誘導体、DNA、DNA誘導体、モノクローナル抗体、ワクチン、インターフェロン、ホルモン、プロスタグランジン、転写因子、組換えタンパク質、抗体医薬、核酸〉
医薬、遺伝子治療薬）、アルキル化系抗癌剤、代謝拮抗剤、植物由来抗癌剤、抗癌性抗生物質、生物学的応答調節剤（biological response modifiers：BRM）・サイトカイン類、白金錯体系抗癌剤、免疫療法剤、ホルモン系抗癌剤、モノクローナル抗体等の腫瘍用薬剤、中枢神経用薬剤、末梢神経系・感覚器官用薬剤、呼吸器疾患治療薬剤、循環器用薬剤、消化器官用薬剤、ホルモン系用薬剤、泌尿器・生殖器用薬剤、ビタミン・滋養強壮剤、代謝性医薬品、抗生物質・化学療法薬剤、検査用薬剤、抗炎症剤、眼疾患薬剤、中枢神経系薬剤、自己免疫系薬剤、循環器系薬剤、糖尿病、高脂血症のような生活習慣病薬剤、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、抗菌薬、抗ウイルス薬、血管新生抑制剤、サイトカイン、ケモカイン、抗サイトカイン抗体、抗ケモカイン抗体、抗サイトカイン・ケモカイン受容体抗体、siRNA、shRNA、miRNA、smRNA、アンチセンスRNAまたはODNまたはDNAのような遺伝子治療関連の核酸製剤、神経保護因子、抗体医薬、分子標的薬、骨粗鬆症・骨代謝改善薬、神経ペプチド、生理活性ペプチド・蛋白質からなる群より選択される項目289に記載の静脈投与用及び経口投与用薬学的組成物。
（項目291）前記静脈投与用及び経口投与用組成物が、生物学的因子を必要とする被験体に該生物学的因子を腫瘍内に送達するためのものであり、前記物質が該生

物学的因子を含む、項目290に記載の静脈投与用及び経口投与用薬学的組成物。(項目292)呼吸器系、循環器系、消化器系、泌尿器・生殖器系、中枢神経系または末梢神経系の障害を有する哺乳動物を処置するための静脈投与用及び経口投与用薬物送達媒体であって、該静脈投与用及び経口投与用薬物送達媒体は項目1に記載の糖鎖修飾リポソームおよび薬学的に受容可能なキャリアを含み、該糖鎖修飾リポソームは該障害を処置するのに有効な量の薬剤を含有する、静脈投与用及び経口投与用薬学的組成物。(項目293)静脈投与用及び経口投与用組成物の製造のための、項目1に記載の糖鎖修飾リポソームの使用。(項目294)前記静脈投与用及び経口投与用組成物が、呼吸器系、循環器系、消化器系、泌尿器・生殖器系、中枢神経系または末梢神経系の障害を処置するための医薬を含む、項目293に記載の使用。(項目295)呼吸器系、循環器系、消化器系、泌尿器・生殖器系、中枢神経系または末梢神経系の障害を有する被験体を処置するための方法であって、該被験体に、該障害を処置するための静脈投与用及び経口投与用薬学的組成物を投与する工程を包含し、該静脈投与用及び経口投与用薬学的組成物は糖鎖修飾リポソームおよび薬学的受容可能なキャリアを含み、該糖鎖修飾リポソームは該障害を処置するのに有効な量の薬剤を含有する、方法。(項目296)生物学的因子を必要とする被験体において、標的部位に該生物学的因子を送達するための方法であって、該方法は、項目1に記載の糖鎖修飾リポソームを投与する工程を包含し、該糖鎖修飾リポソームは該生物学的因子の有効量を含有する、方法。(項目297)糖鎖修飾リポソームを製造する方法であって、該方法は、以下: (a)リポソームを提供する工程; (b)必要に応じて、該リポソームを親水性化処理する工程; (c)必要に応じて、該親水性化処理されたリポソームにリンカーを結合させて、リンカー結合リポソームを生成する工程;および (d)該リポソームに、糖鎖を結合させて糖鎖修飾リポソームを生成する工程を包含する、方法。(項目298)項目297に記載の糖鎖修飾リポソームを製造する方法であって、 工程(b)のリポソームを親水性化処理する工程が、リポソームの脂質膜上またはリンカー上に、直接または間接的に低分子量の親水性化合物を結合することによって実施され、 工程(c)において使用されるリンカーが、ヒト由来のタンパク質であり、かつ 工程(d)において、該リポソームに、直接または間接的に糖

鎖を結合させる条件下で、糖鎖を結合させて糖鎖修飾リポソームを生成する工程を包含する、方法。(項目299)項目297に記載の糖鎖修飾リポソームを製造する方法であって、 工程(d)において、前記糖鎖と前記リポソームを、経口投与に適切な条件で結合させる、方法。(項目300)前記糖鎖が、項目1～257のいずれか1項に記載の糖鎖である、項目297に記載の糖鎖修飾リポソームを製造する方法。(項目301)目的の送達部位に薬物を送達するための糖鎖修飾リポソームの製造方法であって、該方法は、以下: (a)種々の糖鎖密度を有する、該目的の送達部位への送達を達成する糖鎖修飾リポソームを提供する工程; (b)該糖鎖修飾リポソーム上の糖鎖密度について、該送達部位への最適な送達を達成する密度を決定する工程;および (c)該薬物を決定された最適な糖鎖修飾リポソームに組み込んで薬物含有リポソームを生成する工程を包含する、方法。

[0186] 以上のように、本発明の好ましい実施形態を用いて本発明を例示してきたが、本発明は、この実施形態に限定して解釈されるべきものではない。本発明は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。当業者は、本発明の具体的な好ましい実施形態の記載から、本発明の記載および技術常識に基づいて等価な範囲を実施することができることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

[0187] 以下、実施例により、本発明の構成をより詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。以下において使用した試薬類は、特に言及した場合を除いて、市販されているものを使用した。

[0188] (実施例1. リポソームの調製) リポソームは既報の手法(Yamazaki, N. , Kodama , M. and Gabius, H. －J. (1994)Methods Enzymol. 242, 56－65)により、改良型コール酸透析法を用いて調製した。すなわち、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、ジセチルホスフェート、ガングリオシド及びジパルミトイルホスファチジルエタノールアミンをモル比でそれぞれ35:40:5:15:5の割合で合計脂質量45. 6mgになるように混合し、コール酸ナトリウム46. 9mgを添加し、クロロホルム

／メタノール溶液3mlに溶解した。この溶液を蒸発させ、沈殿物を真空中で乾燥させることによって脂質膜を得た。得られた脂質膜をTAPS緩衝液（pH 8．4）3mlに懸濁、超音波処理して、透明なミセル懸濁液を得た。さらに、ミセル懸濁液をPM10膜（Amicon Co．，USA）とpH 7．2のリン酸緩衝液（Phosphate Buffred Saline（PBS）：Na_2HPO_4（25．55g）／KH_2PO_4（2．72g）／NaN_3（0．8g）／NaCl（35．4g））を用いた限外濾過にかけ均一リポソーム（平均粒径100nm）10mlを調製した。

[0189] （実施例2．リポソーム脂質膜面上の親水性化処理） 実施例1で調製したリポソーム溶液10mlをXM300膜（Amicon Co．，USA）とCBS緩衝液（pH 8．5）を用いた限外濾過にかけ溶液のpHを8．5にした。次に、架橋試薬bis（sulfosuccinimidyl）suberate（BS3；Pierce Co．，USA）10mlを加え、25℃で2時間攪拌した。その後、更に7℃で一晩攪拌してリポソーム膜上の脂質ジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミンとBS3との化学結合反応を完結した。そして、このリポソーム液をXM300膜とCBS緩衝液（pH 8．5）で限外濾過にかけた。次に、CBS緩衝液（pH 8．5）1mlに溶かしたトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン40mgをリポソーム液10mlに加えて、25℃で2時間攪拌後、7℃で一晩攪拌してリポソーム膜上の脂質に結合したBS3とトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンとの化学結合反応を完結した。これにより、リポソーム膜の脂質ジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミン上にトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの水酸基が配位して水和親水性化された。

[0190] （実施例3．リポソーム膜面上へのヒト血清アルブミン（HSA）の結合） リポソーム膜面上へのヒト血清アルブミン（HSA）の結合は、既報の手法（Yamazaki，N．，Kodama，M．and Gabius，H．－J．（1994）MethodsEnzymol．242，56－65）により、カップリング反応法を用いて行った。すなわち、この反応は2段階化学反応で行い、はじめに、実施例2で得られた10mlのリポソーム膜面上に存在するガングリオシドを1mlのTAPS（N－Tris（hydroxymethyl）methyl－3－aminopropanesulfonic acid）緩衝液（pH 8．4）に溶かしたメタ過ヨウ素酸ナトリウム43mgを加えて室温で2時間攪拌して過ヨウ素酸酸化した後、XM300膜とPBS緩衝液（pH 8．0）で限外濾過することにより酸化されたリポソーム10mlを得た。このリポソーム液に、20mgのヒト血清アルブミン（HSA）を加えて25℃で2時間攪拌し、次にPBS（pH 8．0）に

2M $NaBH_3CN$ 100μlを加えて10℃で一晩攪拌してリポソーム上のガングリオシドとHSAとのカップリング反応でHSAを結合した。そして、XM300膜とCBS緩衝液（pH 8．5）で限外濾過をした後、HSA結合リポソーム液10mlを得た。

[0191] （実施例4．糖鎖の調製） 以下の表4に示される糖鎖を使用した。

[0192] 各糖鎖の質量を計測し、以下の実施例5において使用するための前処理をした。2つ以上の糖鎖の組み合せを使用する場合、各糖鎖を混合した。

[0193] [表4]

番号	略称	英文名称	和文名称	メーカー名	製品番号
3	EEGD1A-BH	Ganglioside GD1a	ガングリオシド　GD1a	CALBIOCHEM	345736
27	LDF-5	Lactodifucotetraose	ラクトジフコテトラオース	生化学工業	420217
29	3SL-5	3'-Sialyllactose	3'-シアリルラクトース	生化学工業	420252
37	FEEGD1b	Ganglioside GD1b	ガングリオシド　GD1b	CALBIOCHEM	345751
38	G4GN-4	N-Acetyllactosamine	N-アセチルラクトサミン	CALBIOCHEM	345250
40	BAT-1	Blood Group A Trisaccharide	血液型A三糖	CALBIOCHEM	202758
41	SOLX-4	3'-O-Sulfonato Lewis x Trisaccharide	3'-O-硫酸化ルイス x 型三糖	CALBIOCHEM	574218
45	BHD-1	Blood Group H Disaccharide	血液型H二糖	CALBIOCHEM	202773
50	Man8	Oligomannose-8	オリゴマンノース-8	生化学工業	420289
53	L2F-1	Lacto-*N*-Fucopentaose Ⅰ	ラクト－N－フコペンタオースⅠ	生化学工業	420221
56	Man9	Oligomannose-9	オリゴマンノース-9	生化学工業	420290
60	6SLN-1	6'-Sialyllactosamine	6'-シアリルラクトサミン	生化学工業	420251
67	FEEaMDa	Asialo-Ganglioside GM1+ Ganglioside GD1a	アシアロガングリオシドGM1+ ガングリオシドGD1a	CALBIOCHEM CALBIOCHEM	345747 345736
68	Man7	Oligomannose-7	オリゴマンノース-7	生化学工業	420288
69	L4F-1	Lacto-*N*-Fucopentaose Ⅱ	ラクト－N－フコペンタオースⅡ	生化学工業	420386
70	LNT-5	Lacto-N-tetraose,	ラクト-N-テトラオース	生化学工業	420234
71	BBT-1	Blood Group B Trisaccharide	血液型B三糖	CALBIOCHEM	202758
76	BHD-4	Blood Group H Disaccharide	血液型H二糖	CALBIOCHEM	202773
80	6SLN-5	6'-Sialyllactosamine	6'-シアリルラクトサミン	生化学工業	420251
87	TA-1	T Antigen	T抗原	CALBIOCHEM	575300
91	G6GN-4	Galactoseβ1,6-N-Acetylglucosamine	ガラクトース β1,6-N-アセチルグルコサミン	CALBIOCHEM	345510
93	A36	α1-3,α1-6Mannotriose	α1-3,α1-6マンノトリオース	フナコシ（DEXITRA LABORATORIES,LTD.)	M336DL1233-60
96	TA-4	T Antigen	T抗原	CALBIOCHEM	575300
105	Man6	Oligomannose-6	オリゴマンノース-6	生化学工業	420287
106	LDF-4	Lactodifucotetraose	ラクトジフコテトラオース	生化学工業	420217
111	LNB-5	Lacto-N-biose Ⅰ	ラクト-N-ビオースⅠ	CALBIOCHEM	427313
116	LDF-1	Lactodifucotetraose	ラクトジフコテトラオース	生化学工業	420217
117	TA-5	T Antigen	T抗原	CALBIOCHEM	575300
120	A2	α1-2Mannobiose	α1-2 マンノビオース	フナコシ（DEXITRA LABORATORIES,LTD.)	M202DL-1220-21
125	LX-1	Lewis x Trisaccharide	ルイス x 型三糖	CALBIOCHEM	434630
127	G3G-4	Galactoseα1,3-Galactose	ガラクトース α1,3-ガラクトース	CALBIOCHEM	345520
129	BBT-4	Blood Group B Trisaccharide	血液型B三糖	CALBIOCHEM	202758
130	2FL-4	2'-Fucosyllactose	2'-フコシルラクトース	CALBIOCHEM	343328
137	Man4B	Oligomannose-4(b)	オリゴマンノース-4（b）	生化学工業	420290
139	3FL-5	3-Fucosyllactose	3-フコシルラクトース	CALBIOCHEM	343329
141	BBT-5	Blood Group B Trisaccharide	血液型B三糖	CALBIOCHEM	202758
142	BHD-5	Blood Group H Disaccharide	血液型H三糖	CALBIOCHEM	202773
146	3FL-4	3-Fucosyllactose	3-フコシルラクトース	CALBIOCHEM	343329
150	TNA-5	N-Acetylgalactosamineα1-O-Serine	N-アセチルガラクトサミンα1-O-セリン	CALBIOCHEM	110153
151	SLX-4	Sialyl Lewis x Tetrasaccharide	シアリルルイス x 四糖	CALBIOCHEM	565950
152	LY-1	Lewis y Tetrasaccharide	ルイス y 型四糖	CALBIOCHEM	434634
153	G6GN-5	Galactoseβ1,6-N-Acetylglucosamine	ガラクトース β1,6-N-アセチルグルコサミン	CALBIOCHEM	345510
154	Lac-5	Lactose,Monnohydrate	ラクトース、モノヒドレイト	CALBIOCHEM	427502
155	A6	α1-6Mannobiose	α1-6マンノビオース	フナコシ（DEXITRA LABORATORIES,LTD.)	DL-1220-60(M206)
175	G3G-5	Galactoseα1,3-Galactose	ガラクトース α1,3-ガラクトース	CALBIOCHEM	345520
178	LNT-4	Lacto-N-tetraose	ラクト-N-テトラオース	生化学工業	420234
183	G4GN-5	N-Acetyllactosamine	N-アセチルラクトサミン	CALBIOCHEM	345250
184	STNA-1	STN Epitope	STN エピトープ	CALBIOCHEM	750199
186	Man3	Oligomannose-3	オリゴマンノース-3	生化学工業	420283
191	LB-1	Lewis b Tetrasaccharide	ルイスb型四糖	CALBIOCHEM	434628
195	TNA-4	N-Acetylgalactosamineα1-O-Serine	N-アセチルガラクトサミンα1-O-セリン	CALBIOCHEM	110153
197	A4	α1-4Mannobiose	α1-4マンノビオース	フナコシ（DEXITRA LABORATORIES,LTD.)	DL-1220-40(M204)
199	STNA-4	STN Epitope	STN エピトープ	CALBIOCHEM	750199
204	Lac-1	Lactose,Monnohydrate	ラクトース、モノヒドレイト	CALBIOCHEM	427502
207	6SL-5	6'-Sialyllactose	6'-シアリルラクトース	生化学工業	420253
209	LDFH-4	Lacto-N-Difucohexaose Ⅰ	ラクト-N-ジフコヘキサオースⅠ	生化学工業	420212
213	LX-4	Lewis x Trisaccharide	ルイス x 型三糖	CALBIOCHEM	434630
218	EEGM1-BH	Ganglioside GM1	ガングリオシド　GM1	CALBIOCHEM	345724
220	LNB-4	Lacto-N-biose Ⅰ	ラクト-N-ビオースⅠ	CALBIOCHEM	427313
224	Man5	Oligomannose-5	オリゴマンノース-5	生化学工業	420286
225	3FL-1	3-Fucosyllactose	3-フコシルラクトース	CALBIOCHEM	343329
229	G6GN-1	Galactoseβ1,6-N-Acetylglucosamine	ガラクトース β1,6-N-アセチルグルコサミン	CALBIOCHEM	345510
230	G4GN-1	N-Acetyllactosamine	N-アセチルラクトサミン	CALBIOCHEM	345250
233	2FL-1	2'-Fucosyllactose	2'-フコシルラクトース	CALBIOCHEM	343328
234	TNA-1	N-Acetylgalactosamineα1-O-Serine	N-アセチルガラクトサミンα1-O-セリン	CALBIOCHEM	110153
235	Lac-4	Lactose,Monnohydrate	ラクトース、モノヒドレイト	CALBIOCHEM	427502
236	2FL-5	2'-Fucosyllactose	2'-フコシルラクトース	CALBIOCHEM	343328
237	A3	α1-3Mannobiose	α1-3マンノビオース	フナコシ（DEXITRA LABORATORIES,LTD.)	DL-1220-30(M203)
239	SLA-4	3-Sialyl Lewis a Tetrasaccharide	3-シアリルルイスa型四糖	CALBIOCHEM	565940
240	SOLA-5	3'-O-Sulfonato Lewis a Trisaccharide	3'-O-硫酸化ルイスa型三糖	CALBIOCHEM	574210
249	3SL-1	3'-Sialyllactose	3'-シアリルラクトース	生化学工業	420252
254	G3G-1	Galactoseα1,3-Galactose	ガラクトース α1,3-ガラクトース	CALBIOCHEM	345520
263	3SLN-1	3'-Sialyllactosamine	3'-シアリルラクトサミン	生化学工業	420250
273	BAT-5	Blood Group A Trisaccharide	血液型A三糖	CALBIOCHEM	202758
285	SLX-5	Sialyl Lewis x	シアリルルイス x	CALBIOCHEM	565950
288	LA-1	Lewis a Trisaccharide	ルイスa型三糖	CALBIOCHEM	434626
290	SLA-5	3-Sialyl Lewis a Tetrasaccharide	3-シアリルルイスa型四糖	CALBIOCHEM	565940
292	STNA-5	STN Epitope	STN エピトープ	CALBIOCHEM	750199
295	6SLN-4	6'-Sialyllactosamine	6'-シアリルラクトサミン	生化学工業	420251
301	TRIS	tris(hydroxymethyl)aminomethane	トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン	SIGMA	30-5000-2-25G-J

（実施例5．リポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン（HSA）上への糖鎖の結合）　実施例4において調製した各糖鎖50μgを、0．25gのNH_4HCO_3を溶かした0．5ml水

溶液に加え、37℃で3日間攪拌した後、0．45μmのフィルターで濾過して糖鎖の還元末端のアミノ化反応を完結して、各糖鎖のグリコシルアミン化合物50μgを得た。次に、実施例3で得たリポソーム液の一部分1mlに架橋試薬3，3'－ジチオビス(スルホスクシニミジルプロピオネート)(DTSSP;Pierce Co.，USA)1mgを加えて25℃で2時間、続いて7℃で一晩攪拌し、XM300膜とCBS緩衝液(pH 8．5)で限外濾過してDTSSPがリポソーム上のHSAに結合したリポソーム1mlを得た。次に、このリポソーム液に上記のグリコシルアミン化合物50μgを加えて、25℃で2時間攪拌し、その後7℃で一晩攪拌し、XM300膜とPBS緩衝液(pH 7．2)で限外濾過してリポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン上のDTSSPにグリコシル化アミン化合物の結合を行った。その結果、表2に示される糖鎖とヒト血清アルブミンとリポソームとが結合したリポソーム各2ml(総脂質量2mg、総蛋白量200μg、平均粒径100nm)が得られた。

[0194] 以下の表5に、各糖鎖を用いた場合のリポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン(HSA)上への結合の結果を示す。特に明記しない限り、これらの糖鎖のリポソーム膜面結合ヒト血清アルブミンへの結合は、実施例5と同様の方法および条件で行った。 表5において、化合物(1)は各糖鎖のグルコシルアミン化合物を示す。

[0195] [表5]

リポソーム番号	使用した糖鎖の量(mg)	総脂質量(mg)	総蛋白質量(mg)	平均粒径(μm)
3	1.5	2	0.2	100
27	1	2	0.2	100
29	1	2	0.2	100
37	1.5	2	0.2	100
38	0.5	2	0.2	100
40	0.05	2	0.2	100
41	0.5	2	0.2	100
45	0.05	2	0.2	100
50	0.077	2	0.2	100
53	0.05	2	0.2	100
56	0.084	2	0.2	100
60	0.05	2	0.2	100
67	aGM1+GD1A 各0.75	2	0.2	100
68	0.07	2	0.2	100
69	0.05	2	0.2	100
70	1	2	0.2	100
71	0.05	2	0.2	100
76	0.5	2	0.2	100
80	1	2	0.2	100
87	0.05	2	0.2	100
91	0.5	2	0.2	100
93	0.022	2	0.2	100
96	0.5	2	0.2	100
105	0.062	2	0.2	100
108	0.5	2	0.2	100
111	1	2	0.2	100
116	0.05	2	0.2	100
117	1	2	0.2	100
120	0.015	2	0.2	100
125	0.05	2	0.2	100
127	0.5	2	0.2	100
129	0.5	2	0.2	100
130	0.5	2	0.2	100
137	0.048	2	0.2	100
139	1	2	0.2	100
141	1	2	0.2	100
142	1	2	0.2	100
146	0.5	2	0.2	100
150	1	2	0.2	100
151	0.5	2	0.2	100
152	0.05	2	0.2	100
153	1	2	0.2	100
154	1	2	0.2	100
155	0.015	2	0.2	100
175	1	2	0.2	100
178	0.5	2	0.2	100
183	1	2	0.2	100
184	0.05	2	0.2	100
188	0.041	2	0.2	100
191	0.05	2	0.2	100
195	0.5	2	0.2	100
197	0.015	2	0.2	100
199	0.5	2	0.2	100
204	0.05	2	0.2	100
207	1	2	0.2	100
209	0.5	2	0.2	100
213	0.5	2	0.2	100
218	1.5	2	0.2	100
220	0.5	2	0.2	100
224	0.055	2	0.2	100
225	0.05	2	0.2	100
229	0.05	2	0.2	100
230	0.05	2	0.2	100
233	0.05	2	0.2	100
234	0.05	2	0.2	100
235	0.5	2	0.2	100
236	1	2	0.2	100
237	0.015	2	0.2	100
239	0.5	2	0.2	100
240	1	2	0.2	100
249	0.05	2	0.2	100
254	0.05	2	0.2	100
263	0.05	2	0.2	100
273	1	2	0.2	100
285	1	2	0.2	100
288	0.05	2	0.2	100
290	1	2	0.2	100
292	1	2	0.2	100
295	0.5	2	0.2	100

（調製例1．リポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン（HSA）上へのトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの結合） 比較試料としてのリポソームを調製するために、実施例3で得たリポソーム液の一部分1mlに架橋試薬3，3’－ジチオビス（スルホスクシンイミジルプロピオネート（DTSSP；Pierce Co.，USA）1mgを加えて25℃で2時間、続いて7℃で一晩攪拌し、XM300膜とCBS緩衝液（pH 8．5）で限外濾過してDTSSPがリポソーム上のHSAに結合したリポソーム1mlを得た。次に、このリポソーム液にトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（Wako Co.，Japan）13mgを加えて、25℃で2時間攪拌し、その後7℃で一晩攪拌し、XM300膜とPBS緩衝液（pH 7．2）で限外濾過してリポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン上のDTSSPにトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの結合を行った。この工程で既に大過剰である13mgのトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンが存在するのでリポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン（HSA）上の親水性化処理も同時に完結した。その結果、最終産物である親水性化処理されたトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンとヒト血清アルブミンとリポソームとが結合した比較試料としてのリポソーム（略称：TRIS）2ml（総脂質量2mg、総蛋白量200μg、平均粒径100nm）が得られた。

[0196] （実施例6．リポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン（HSA）上の親水性化処理） 実施例5の手段により

調製された糖鎖が結合したリポソームについて、それぞれ別々に以下の手順によりリポソーム上のHSAタンパク質表面の親水性化処理を行った。糖鎖結合リポソーム2mlに、別々に、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン13mgを加えて、25℃で2時間、その後7℃で一晩攪拌した後、XM300膜とPBS緩衝液（pH 7．2）で限外濾過し未反応物を除去して、最終産物である親水性化処理された糖鎖結合リポソーム複合体各2ml（総脂質量2mg、総蛋白量200μg、平均粒径100nm）を得た。

[0197] （実施例7．各種の糖鎖結合リポソーム複合体によるレクチン結合活性阻害効果の測定） 調製例1および実施例6の手段により調製した各糖鎖結合リポソーム複合体のインビトロでのレクチン結合活性は、常法（Yamazaki，N．（1999）Drug Delivery System，14，498－505）に従いレクチン固定化マイクロプレートを用いた阻害実験で測定した。すなわち、レクチン（E－selectin；R&D Systems Co.，USA）を

96穴マイクロプレートに固定化した。このレクチン固定化プレートに、比較リガンドであるビオチン化したフコシル化フェチュイン0．1μgとともに、濃度の異なる各種の糖鎖結合リポソーム複合体(蛋白質量として、0．01μg、0．04μg、0．11μg、0．33μg、1μg)を加え、4℃で2時間インキュベートした。PBS(pH 7．2)で3回洗浄した後、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRPO)結合ストレプトアビジンを添加した。さらに4℃で1時間インキュベートし、PBS(pH 7．2)で3回洗浄した。次いでペルオキシダーゼ基質を添加して室温で静置、405nmの吸光度をマイクロプレートリーダー(Molecular Devices Corp.，USA)で測定した。フコシル化フェチュインのビオチン化は、sulfo－NHS－biotin reagent(Pierce Co.，USA)処理後、Centricon－30(Amicon Co.，USA)により精製した。HRPO結合ストレプトアビジンは、HRPOの酸化とNaBH$_3$CNを用いた還元アミノ化法によるストレプトアビジンの結合により調製した。この測定結果を次のように処理して計算した結果を以下の表に示す。

[0198] [表6]

各Concentrationにおけるサンプル LY-1 と IC50 の値

Concentration	0.01	0.04	0.11	0.33	1
サンプルLY-1の平均値	0.144	0.142	0.126	0.110	0.073
サンプルLY-1の平均値の比*	0.739	0.715	0.562	0.414	0.060
系列IC50のy座標の比	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500

＊サンプル LY-1 の平均値の比、系列 IC50 の y 座標の比は Control の hot と cold の値の差を 1 として比率であらわしたものである。

[0199] [表7]

Control

hot	cold
0.171	0.067

従って、サンプルLY－1の平均値の比をWとすると、サンプルLY－1の平均値をXとし、hotをY、coldをZとしたときの計算式は、

W＝(X－Z)／(Y－Z)×100

と表すことができる。

表6、表7をもとに作成したサンプルLY－1と系列IC50のグラフ1を図6に示す。

グラフ1は表6をもとに作成したものである。X軸は対数メモリになっている。折れ線グラフ上の各点はサンプルLY－1の各濃度（横軸)における測定値の平均の比を示す。サンプルによってコントロールの値が異なるので比較しやすいようにグラフの縦軸をhotとcoldの差を1としてその比で表す。Sample LY－1のグラフと系列IC50のグラフの交点のx座標がIC_{50}の値である。交点は座標1(0．11,0．562)と座標2（0．33,0．414)を含む直線上にありその式はy＝－0．673x＋0．636となる。y＝0．5（系列IC50の式）の 2本の直線の交点のx座標は0．202となる。この値を蛋白質の分子量69000で割り、さらにリポソーム1個あたりの蛋白質の個数300で割ると9．76E－09となる。

これらの計算は、コンピュータプログラムを用いて自動化することができる。

[0200] [表8]

リポソーム	IC50
27	1.2695E-08
29	2.5137E-08
40	1.0304E-08
45	1.5942E-08
50	>2.42E-08
53	1.1071E-08
56	>2.42E-08
67	NA
68	>2.42E-08
69	>4.83E-08
70	>4.83E-08
71	9.5652E-09
87	1.2828E-08
105	1.533E-08
117	8.4541E-09
120	>2.42E-08
125	2.8417E-08
139	2.3734E-08
142	1.5868E-08
150	2.6266E-08
152	9.7709E-09
153	3.0881E-08
154	3.659E-08
175	3.9256E-08
184	1.8276E-08
186	>2.42E-08
197	1.5994E-08
204	>4.83E-08
224	2.2162E-08
225	1.2953E-08
230	2.0241E-08
236	3.0507E-08
237	1.9296E-08
240	3.5208E-08
273	1.9469E-08
285	1.4424E-08
288	2.0702E-08
290	2.2978E-08
301	>4.83E-08

（実施例8．クロラミンT法による各種糖鎖結合リポソームの^{125}I標識） クロラミンT（Wako Pure Chemical Co.，Japan）溶液並びに二亜硫酸ナトリウム溶液をそれぞれ3mg／mlならびに5mg／mlとなるように用時調製して用いた。実施例6により調製した糖鎖結合リポソームならびにトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン結合リポソームを各50μlずつ別々にエッペンチューブに入れ、続いて^{125}I－NaI（NEN Life Science Product, Inc. USA）を15μl、クロラミンT溶液を10μl加え反応させた。5分ごとにクロラミンT溶液10μlを加え、この操作を2回繰り返した後15分後に還元剤として二亜硫酸ナトリウム100μlを加え、反応を停止させた。次に、Sephadex G－

50(Phramacia Biotech. Sweden)カラムクロマト上に乗せ、PBSで溶出、標識体を精製した。最後に、非標識－リポソーム複合体を添加して比活性(4×10^6 Bq／mg protein)を調整して^{125}I標識リポソーム液を得た。

[0201] (実施例9. 各種の糖鎖結合リポソーム複合体のマウスでの腸管から血中への移行量の測定) 一昼夜水分以外絶食した雄性ddYマウス(7週齢)に、実施例8により^{125}I標識された糖鎖結合ならびにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン結合リポソーム複合体0. 2mlを蛋白質量として3μg／一匹の割合になるように、マウス用経口ゾンデで腸管内に強制投与した後、10分後にネンブタール麻酔下で下大動脈より血液1mlを採血した。そして、血中の^{125}I放射能をガンマーカウンター(Alola ARC300)で測定した。さらに、各種のリポソーム複合体の生体内安定性を調べる目的で、各血液の血清をSephadex G－50で再クロマトしたが、いずれも大半の放射能が高分子量のボイドフラクションにみられ、各種のリポソーム複合体は生体内においても安定性を有していた。なお、腸管から血中への放射能移行量は、投与全放射能に対する血液1ml当たりの放射能の割合(%投与量／ml血液)で表示した。糖鎖修飾リポソームは、用いた糖鎖の種類によって、腸管から血中に移行するものと移行しないものが存在した。この結果を以下の表に示す。表9において、標的指向性の評価(＋＋、＋)の定義は、以下のとおりである。また、評価(－)はネガティブな結果を表し、NAは未測定を表す。この結果に基づいて、経口投与に最適な糖鎖の種類及び結合密度を決定することが可能となる。

[0202] [表9]

標的指向性の評価（＋＋、＋）の定義

臓器	標的指向性の評価（投与10分後）	規格化された相対値の範囲(各リポソームの平均値／ネガティブリポソームの平均値)	ネガティブリポソームの番号と略称
経口	++	4～6	301
	+	3～4	TRIS

[0203] [表10]

番号	略称	経口投与
3	EEGD1A-BH	NA
27	LDF-5	+
29	3SL-5	+
37	FEEGD1b	-
38	G4GN-4	NA
40	BAT-1	++
41	SOLX-4	NA
45	BHD-1	+
50	Man8	+
53	L2F-1	+
56	Man9	++
60	6SLN-1	-
67	FEEaMDa	++
68	Man7	+
69	L4F-1	++
70	LNT-5	++
71	BBT-1	+
76	BHD-4	NA
80	6SLN-5	-
87	TA-1	+
91	G6GN-4	NA
93	A36	-
96	TA-4	NA
105	Man6	++
106	LDF-4	NA
111	LNB-5	-
116	LDF-1	-
117	TA-5	+
120	A2	+
125	LX-1	++
127	G3G-4	NA
129	BBT-4	NA
130	2FL-4	NA
137	Man4B	NA
139	3FL-5	++
141	BBT-5	-
142	BHD-5	++
146	3FL-4	NA
150	TNA-5	+
151	SLX-4	NA
152	LY-1	++
153	G6GN-5	++
154	Lac-5	+
155	A6	-
175	G3G-5	++
178	LNT-4	NA
183	G4GN-5	-
184	STNA-1	++
186	Man3	++
191	LB-1	-
195	TNA-4	NA
197	A4	++
199	STNA-4	NA
204	Lac-1	++
207	6SL-5	-
209	LDFH-4	NA
213	LX-4	NA
218	EEGM1-BH	NA
220	LNB-4	NA
224	Man5	++
225	3FL-1	++
229	G6GN-1	-
230	G4GN-1	++
233	2FL-1	-
234	TNA-1	-
235	Lac-4	NA
236	2FL-5	+
237	A3	++
239	SLA-4	NA
240	SOLA-5	++
249	3SL-1	-
254	G3G-1	-
263	3SLN-1	+
273	BAT-5	++
285	SLX-5	+
288	LA-1	++
290	SLA-5	++
292	STNA-5	-
295	6SLN-4	NA
301	TRIS	-

（実施例10．糖鎖修飾リポソームの生体内動態検討） 実験は、正常マウス、ならびに、担癌マウスに対して行った。その手順は以下のとおりである。各種の糖鎖修飾リ

ポソーム、ならびに、糖鎖修飾無しのリポソームの各組織への分布量の測定は、正常マウス、ならびに、Ehrlich ascites tumor(EAT)細胞(約2×10^7個)を雄性ddYマウス(7週齢)大腿部皮下に移植し、癌組織が0．3～0．6gに発育(6～8日後)したものを本実験に用いた。これらのマウスに実施例8により^{125}I標識した各種リポソーム0．2mlを蛋白質量として3μg／一匹の割合となるように経口投与、または、尾静脈に注入投与し、10分、または、5分後に組織(血液、肝臓、心臓、肺、膵臓、脳、癌組織、癌の周囲の炎症組織、小腸、大腸、リンパ節、骨髄、腎臓、脾臓、胸腺、筋肉)を摘出、各組織の放射能をガンマカウンタ(Aloka ARC 300)で測定した。なお、各組織への放射能分布量は、投与全放射能に対する各組織1g当たりの放射能の割合(%投与量／g組織)を計測した。そして、糖鎖修飾リポソーム、ならびに基準リポソームとして糖鎖の代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソームを静脈投与5分後に、血中または各組織に送達された糖鎖修飾リポソームでの4匹の計測平均値および基準リポソームでの4匹の計測平均値の倍率を計算した。この計算結果により、経口投与後の血中への移行性、ならびに各臓器への標的指向性を、基準リポソームとしてトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを結合させたリポソームを用いて評価した。この結果を以下の表に示す。経口投与した場合の臓器への送達についても、経口投与により血中に移行した媒体は静脈注射と同様の傾向を示す。以下の表に示す結果より、本発明の糖鎖修飾リポソームは、腫瘍部位及び炎症部位に集積し、これらの部位への指向性を有することがわかった。表11において、標的指向性の評価(＋＋、＋)の定義は、以下のとおりである。また、評価(－)はネガティブな結果を表し、NAは未測定を表す。

[0204] [表11]

臓器	標的指向性の評価（投与5分後）	規格化された相対値の範囲(各リポソームの平均値／ネガティブリポソームの平均値)	ネガティブリポソームの番号と略称
腫瘍	++	2～4	218
	+	1～2	EEGM1-BH
炎症部位	++	2～8	218
	+	1～2	EEGM1-BH

[0205] [表12]

番号	略称	腫瘍	炎症部位
3	EEGD1A-BH	-	-
27	LDF-5	++	++
29	3SL-5	++	-
37	FEEGD1b	-	-
38	G4GN-4	++	++
40	BAT-1	+	+
41	SOLX-4	+	+
45	BHD-1	+	-
50	Man8	-	+
53	L2F-1	++	++
56	Man9	-	+
60	6SLN-1	++	++
67	FEEaMDa	-	-
68	Man7	+	+
69	L4F-1	++	++
70	LNT-5	-	++
71	BBT-1	+	+
76	BHD-4	-	+
80	6SLN-5	-	-
87	TA-1	++	++
91	G6GN-4	+	++
93	A36	++	++
96	TA-4	++	++
105	Man6	+	++
106	LDF-4	+	++
111	LNB-5	+	+
116	LDF-1	++	++
117	TA-5	+	+
120	A2	+	+
125	LX-1	++	++
127	G3G-4	-	-
129	BBT-4	-	-
130	2FL-4	-	-
137	Man4B	-	+
139	3FL-5	+	++
141	BBT-5	-	-
142	BHD-5	-	-
146	3FL-4	+	++
150	TNA-5	++	++
151	SLX-4	+	+
152	LY-1	++	++
153	G6GN-5	+	++
154	Lac-5	++	++
155	A6	++	++
175	G3G-5	-	-
178	LNT-4	-	-
183	G4GN-5	-	+
184	STNA-1	++	++
186	Man3	+	+
191	LB-1	+	++
195	TNA-4	++	++
197	A4	+	+
199	STNA-4	++	++
204	Lac-1	++	++
207	6SL-5	-	-
209	LDFH-4	+	+
213	LX-4	++	++
218	EEGM1-BH	-	-
220	LNB-4	+	++
224	Man5	++	++
225	3FL-1	+	-
229	G6GN-1	++	++
230	G4GN-1	++	++
233	2FL-1	++	++
234	TNA-1	++	++
235	Lac-4	++	++
236	2FL-5	+	-
237	A3	++	++
239	SLA-4	-	-
240	SOLA-5	+	+
249	3SL-1	-	-
254	G3G-1	-	-
263	3SLN-1	++	++
273	BAT-5	-	-
285	SLX-5	++	-
288	LA-1	++	+
290	SLA-5	+	++
292	STNA-5	++	++
295	6SLN-4	+	+
301	TRIS	-	-

[0206] 表10並びに表12は、各種の放射性糖鎖修飾リポソームの経口投与並びに静注投与でのマウスにおける各組織への放射性糖鎖リポソームの集積効果を示す評価結

果である。これらの結果は、この糖鎖修飾リポソームがリガンドとしての糖鎖の機能を活用して、疾患患部や各種臓器へ薬物や蛍光物質や放射標識物質などをアクティブターゲティングにより高効率に集積・送達することを示すものである。従って、本発明の糖鎖修飾リポソームは、腫瘍などの標的組織での集積を可視化できるので、治療用薬剤送達媒体としての利用とともに、研究試薬や診断薬などとしての利用への送達媒体をも提供する。

[0207] (実施例11．抗癌剤ドキソルビシン封入リポソームの調製) リポソームは既報の手法(Yamazaki, N. , Kodama, M. and Gabius, H. －J. (1994)Methods Enzymol. 242, 56－65)により、改良型コール酸透析法を用いて調製した。すなわち、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、ジセチルホスフェート、ガングリオシド及びジパルミトイルホスファチジルエタノールアミンをモル比でそれぞれ35:40:5:15:5の割合で合計脂質量45．6mgになるように混合し、コール酸ナトリウム46．9mgを添加し、クロロホルム／メタノール溶液3mlに溶解した。この溶液を蒸発させ、沈殿物を真空中で乾燥させることによって脂質膜を得た。得られた脂質膜をTAPS緩衝生理食塩液(pH8．4)10mlに懸濁、超音波処理し、透明なミセル懸濁液10mlを得た。このミセル懸濁液にTAPS緩衝液(pH8．4)で3mg／1mlになるよう完全に溶解した抗癌剤ドキソルビシンを撹拌しながらゆっくりと滴下して均一に混合した後、このドキソルビシン入りミセル懸濁液をPM10膜(Amicon Co. , USA)とTAPS緩衝生理食塩液(pH8．4)を用いた限外濾過にかけ均一な抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム粒子懸濁液10mlを調製した。

[0208] 得られた生理食塩懸濁液中(37℃)の抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム粒子の粒子径とゼータ電位をゼータ電位・粒子径・分子量測定装置(Model Nano ZS, MalvernInstruments Ltd, , UK)により測定した結果、粒子径は50～350nm、ゼータ電位は－30～－10mVであった。

[0209] (実施例12．抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム脂質膜面上の親水性化処理) 実施例11で調製した抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム溶液10m1をXM300膜(Amicon Co. , USA)とCBS緩衝液(pH8．5)を用いた限外濾過にかけ溶液のpHを8．5にした。次に、架橋試薬ビス(スルホスクシンイミジル)スベレート(BS3;Pierce

Co.，USA）10m1を加え、25℃で2時間攪拌した。その後、更に7℃で一晩撹拌してリポソーム膜上の脂質ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミンとBS3との化学結合反応を完結した。そして、このリポソーム液をXM300膜とCBS緩衝液（pH8．5）で限外濾過にかけた。次に、CBS緩衝液（pH8．5）1mlに溶かしたトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン40mgをリポソーム液10mlに加えて、25℃で2時間撹拌後、7℃で一晩撹拌してリポソーム膜上の脂質に結合したBS3とトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンとの化学結合反応を完結した。これにより、抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム膜の脂質ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン上にトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの水酸基が配位して水和親水性化された。

[0210] （実施例13．抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム膜面上へのヒト血清アルブミン（HSA）の結合） リポソーム膜面上へのヒト血清アルブミン（HSA）の結合は、既報の手法（Yamazaki, N.，Kodama, M. and Gabius, H. －J.（1994）MethodsEnzymol. 242, 56－65）により、カップリング反応法を用いて行った。すなわち、この反応は2段階化学反応で行い、まずはじめに、実施例2で得られた10mlのリポソーム膜面上に存在するガングリオシドを1m1のTAPS緩衝液（pH8．4）に溶かしたメタ過ヨウ素酸ナトリウム43mgを加えて室温で2時間撹拌して過ヨウ素酸酸化した後、XM300膜とPBS緩衝液（pH8．0）で限外濾過することにより酸化されたリポソーム10mlを得た。このリポソーム液に、20mgのヒト血清アルブミン（HSA）を加えて25℃で2時間撹拌し、次にPBS（pH8．0）に2M $NaBH_3CN$ 100μ1を加えて10℃で一晩撹拌してリポソーム上のガングリオシドとHSAとのカップリング反応でHSAを結合した。そして、XM300膜とCBS緩衝液（pH8．5）で限外濾過をした後、HSA結合抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム液10mlを得た。

[0211] （実施例14．糖鎖の調製） 実施例4と同様の手順により糖鎖を調製した。

[0212] （実施例15．抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン（HSA）上への糖鎖の結合とリンカー蛋白質（HSA）の親水性化処理） 実施例14において調製した各糖鎖50μgを0．25gのNH_4HCO_3を溶かした0．5ml水溶液に加え、37℃で3日間攪拌した後、0．45μmのフィルターで濾過して糖鎖の還元末端のアミノ化反応を完結して各糖鎖のグリコシルアミン化合物50μgを得た。次に、実施例13

で得た抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム液の一部分1mlに架橋試薬3, 3'－ジチオビス(スルホスクシニミジルプロピオネート)(DTSSP;Pierce Co., USA)1mgを加えて25℃で2時間、続いて7℃で一晩撹拌し、XM300膜とCBS緩衝液(pH8. 5)で限外濾過してDTSSPがリポソーム上のHSAに結合したリポソーム1mlを得た。次に、このリポソーム液に上記の糖鎖のグリコシルアミン化合物50μgを加えて、25℃で2時間攪拌し、その後7℃で一晩撹拌し、XM300膜とPBS緩衝液(pH7. 2)で限外濾過してリポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン上のDTSSPに各糖鎖の結合を行った。次に、このリポソーム液にトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Wako Co., Japan)13mgを加えて、25℃で2時間攪拌し、その後7℃で一晩撹拌し、XM300膜とPBS緩衝液(pH7. 2)で限外濾過してリポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン上のDTSSPにグリコシル化アミン化合物の結合を行った。その結果、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンとヒト血清アルブミンとリポソームとが結合したリンカー蛋白質(HSA)の親水性化処理をしたリポソームを得た。その結果、各糖鎖とヒト血清アルブミンとリポソームとが結合したリンカー蛋白質(HSA)の親水性化処理をした抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム2ml(総脂質量2mg、総蛋白量200μg)が得られた。

[0213] 得られた生理食塩懸濁液中(37℃)の抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム粒子の粒子径とゼータ電位をゼータ電位・粒子径・分子量測定装置(Model Nano ZS, Malvern Instruments Ltd, , UK)により測定した結果、粒子径は50～350nm、ゼータ電位は－30～－10mVであった。

[0214] (調製例2:糖脂質リポソームの調製) 糖脂質リポソーム(FEE, EEで始まるもの、例えば、リポソーム番号3、リポソーム番号37、リポソーム番号67、リポソーム番号218など)は以下のように調製した。

[0215] リポソームはコール酸透析法を用いて調製した。すなわち、ジパルミトイルフォスファチジルコリン、コレステロール、ジセチルフォスフェート、ガングリオシド(糖脂質糖鎖としてGM1を100%含むもの)及びジパルミトイルホスファチジルエタノールアミンをモル比でそれぞれ35:40:5:15:5の割合で合計脂質量45. 6mgになるように混合し、コール酸ナトリウム46. 9mg添加し、クロロホルム／メタノール溶液3mlに溶解した。この溶液を蒸発させ、沈殿物を真空中で乾燥させることによって脂質膜を得た。得ら

れた脂質膜をTAPS緩衝液(pH8．4)3mlに懸濁、超音波処理し、透明なミセル懸濁液3mlを得た。このミセル懸濁液にPBS緩衝液(pH7．2)を加えて10mlにしてから、このミセル懸濁液をPM10膜(Amicon Co.， USA)とTAPS緩衝液(pH8．4)を用いた限外濾過にかけ均一な親水性化処理をしてないリポソーム粒子懸濁液10mlを調製した。このリポソーム液にボルトンハンター試薬(BHR ； Pierce Co.，USA)5mgを加えて、25℃で2時間、その後7℃で4時間反応させセジパルミトイルホスファチジルエタノールアミンをBH化した後、PBS緩衝液(PH7．2)で限外濾過にかけた。その結果、比較試料としてのリポソーム(略称:EEGM1－BH)10ml(総脂質量45．6mg、平均粒子径100nm)が得られた。

[0216] 得られた生理食塩懸濁液中(37℃)の抗癌剤ドキソルビシン封入リポソーム粒子の粒子径とゼータ電位をゼータ電位・粒子径・分子量測定装置(Model Nano ZS, Malvern Instruments Ltd.，UK)により測定した結果、粒子径は50～350nm、ゼータ電位は－30～－10mVであった。

[0217] (実施例16．リポソーム膜面結合ヒト血清アルブミン(HSA)上の親水性化処理) 実施例15の手段により調製された糖鎖が結合したリポソームについて、以下の手順によりリポソーム上のHSA蛋白質表面の親水性化処理を行った。糖鎖結合リポソーム2mlに、別々に、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン13mgを加えて、25℃で2時間、その後7℃で一晩攪拌した後、XM300膜とPBS緩衝液(pH 7．2)で限外濾過し未反応物を除去して、最終産物である親水性化処理された糖鎖結合リポソーム複合体各2ml(総脂質量2mg、総蛋白量200μg、平均粒径100nm)を得た。

[0218] (実施例17．各種の糖鎖結合リポソーム複合体によるレクチン結合活性阻害効果の測定) 実施例16の手段により調製した各糖鎖結合リポソーム複合体のインビトロでのレクチン結合活性は、常法(Yamazaki, N．(1999)Drug Delivery System, 14, 498－505)に従いレクチン固定化マイクロプレートを用いた阻害実験で測定した。すなわち、レクチン(E－selectin;R&D Systems Co.，USA)を96穴マイクロプレートに固定化した。このレクチン固定化プレートに、比較リガンドであるビオチン化したフコシル化フェチュイン0．1μgとともに、濃度の異なる各種の糖鎖結合リポソーム複合体(蛋白質量として、0．01μg、0．04μg、0．11μg、0．33μg、1μg)を

加え、4℃で2時間インキュベートした。PBS（pH 7．2）で3回洗浄した後、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRPO）結合ストレプトアビジンを添加し、さらに4℃で1時間インキュベート、PBS（pH 7．2）で3回洗浄し、ペルオキシダーゼ基質を添加して室温で静置、405nmの吸光度をマイクロプレートリーダー（Molecular Devices Corp．，USA）で測定した。フコシル化フェチュインのビオチン化は、sulfo－NHS－biotin reagent（Pierce Co．，USA）処理後、Centricon－30（Amicon Co．，USA）により精製した。HRPO結合ストレプトアビジンは、HRPOの酸化と$NaBH_3CN$を用いた還元アミノ化法によるストレプトアビジンの結合により調製した。IC50を上記と同様にして測定した結果を以下の表に示す。

[0219] [表13]

リポソーム	IC50
27	1.2695E-08
29	2.5137E-08
40	1.0304E-08
45	1.5942E-08
50	>2.42E-08
53	1.1071E-08
56	>2.42E-08
67	NA
68	>2.42E-08
69	>4.83E-08
70	>4.83E-08
71	9.5652E-09
87	1.2828E-08
105	1.533E-08
117	8.4541E-09
120	>2.42E-08
125	2.8417E-08
139	2.3734E-08
142	1.5868E-08
150	2.6266E-08
152	9.7709E-09
153	3.0881E-08
154	3.659E-08
175	3.9256E-08
184	1.8276E-08
186	>2.42E-08
197	1.5994E-08
204	>4.83E-08
224	2.2162E-08
225	1.2953E-08
230	2.0241E-08
236	3.0507E-08
237	1.9296E-08
240	3.5208E-08
273	1.9469E-08
285	1.4424E-08
288	2.0702E-08
290	2.2978E-08
301	>4.83E-08

（実施例18．クロラミンT法による各種糖鎖結合リポソームの^{125}I標識） クロラミンT（Wako Pure Chemical Co. , Japan）溶液並びに二亜硫酸ナトリウム溶液をそれぞれ3mg／mlならびに5mg／mlとなるように用時調製して用いた。実施例16により調製した糖鎖結合リポソームならびにトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン結合リポソームを各50μlずつ別々にエッペンチューブに入れ、続いて^{125}I－NaI（NEN Life Science Product, Inc. USA）を15μl、クロラミンT溶液を10μl加え反応させた。5分ごとにクロラミンT溶液10μlを加え、この操作を2回繰り返した後15分後に還元剤として二亜硫酸ナトリウム100μlを加え、反応を停止させた。

次に、Sephadex G－50(Phramacia Biotech. Sweden)カラムクロマト上に乗せ、PBSで溶出、標識体を精製した。最後に、非標識－リポソーム複合体を添加して比活性(4×10^{6} Bq／mg protein)を調整して^{125}I標識リポソーム液を得た。

[0220] (実施例19．各種の糖鎖結合リポソーム複合体のマウスでの腸管から血中への移行量の測定) 一昼夜水分以外絶食した雄性ddYマウス(7週齢)に、実施例17により^{125}I標識された糖鎖結合ならびにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン結合リポソーム複合体0．2mlを蛋白質量として3μg／一匹の割合になるように、マウス用経口ゾンデで腸管内に強制投与した後、10分後にネンブタール麻酔下で下大動脈より血液1mlを採血した。そして、血中の^{125}I放射能をガンマーカウンター(Alola ARC300)で測定した。さらに、各種のリポソーム複合体の生体内安定性を調べる目的で、各血液の血清をSephadex G－50で再クロマトしたが、いずれも大半の放射能が高分子量のボイドフラクションにみられ、各種のリポソーム複合体は生体内においても安定性を有していた。なお、腸管から血中への放射能移行量は、投与全放射能に対する血液1ml当たりの放射能の割合(%投与量／ml血液)で表示した。用いた糖鎖の種類によって、腸管から血中に移行するものと移行しないものが存在した。この結果を以下の表に示す。

[0221] [表14]

番号	略称	経口投与
3	EEGD1A-BH	NA
27	LDF-5	+
29	3SL-5	+
37	FEEGD1b	-
38	G4GN-4	NA
40	BAT-1	++
41	SOLX-4	NA
45	BHD-1	+
50	Man8	+
53	L2F-1	+
56	Man9	++
60	6SLN-1	-
67	FEEaMDa	++
68	Man7	+
69	L4F-1	++
70	LNT-5	++
71	BBT-1	+
76	BHD-4	NA
80	6SLN-5	-
87	TA-1	+
91	G6GN-4	NA
93	A36	-
96	TA-4	NA
105	Man6	++
108	LDF-4	NA
111	LNB-5	-
116	LDF-1	-
117	TA-5	+
120	A2	+
125	LX-1	++
127	G3G-4	NA
129	BBT-4	NA
130	2FL-4	NA
137	Man4B	NA
139	3FL-5	++
141	BBT-5	-
142	BHD-5	++
146	3FL-4	NA
150	TNA-5	+
151	SLX-4	NA
152	LY-1	++
153	G6GN-5	++
154	Lac-5	+
155	A6	-
175	G3G-5	++
178	LNT-4	NA
183	G4GN-5	-
184	STNA-1	++
186	Man3	++
191	LB-1	-
195	TNA-4	NA
197	A4	++
199	STNA-4	NA
204	Lac-1	++
207	6SL-5	-
209	LDFH-4	NA
213	LX-4	NA
218	EEGM1-BH	NA
220	LNB-4	NA
224	Man5	++
225	3FL-1	++
229	G6GN-1	-
230	G4GN-1	++
233	2FL-1	-
234	TNA-1	-
235	Lac-4	NA
236	2FL-5	+
237	A3	++
239	SLA-4	NA
240	SOLA-5	++
249	3SL-1	-
254	G3G-1	-
263	3SLN-1	+
273	BAT-5	++
285	SLX-5	+
288	LA-1	++
290	SLA-5	++
292	STNA-5	-
295	6SLN-4	NA
301	TRIS	-

[0222] （実施例20．各種の糖鎖結合リポソーム複合体の尾静注投与による腫瘍を有するマウスでの処置効果）

(1)腫瘍を有するマウスにおける尾静注投与による処置効果

線維肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、骨膜腫、中皮腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胃癌、食道癌、直腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮癌、頭部および頸部の癌、皮膚癌、脳の癌、扁平上皮癌、脂腺癌腫、乳頭状癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌腫、絨毛上皮癌、セミノーマ、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、小細胞性肺癌腫、非小細胞性肺癌種、膀胱癌腫、上皮細胞癌腫、グリオーマ、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、脳室上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽腫、網膜芽腫、白血病、リンパ腫およびカポジ肉腫からなる群より選択される腫瘍のモデルとなるマウスを、10日間程飼育・観察し、以下の実験に用いる。これらのマウスを、対象となる疾患の治療に使用可能な薬剤を封入した糖鎖修飾リポソーム投与群およびコントロールとしての生理食塩水投与群の2群に分ける。これらのマウスに、薬剤を封入した糖鎖修飾リポソームまたは生理食塩水を尾静脈投与により、週4回、2週間投与する。週2回の頻度で、4週間、疾患部位を観察する。薬剤封入糖鎖修飾リポソーム投与群および生理食塩水投与群の疾患部位の変化を比較した結果、薬剤封入糖鎖修飾リポソーム投与群は、極めて少ない投与量にもかかわらず、投与開始から良好な処置効果を示し、一方、生理食塩水投与群の疾患部位には変化が見られない。薬剤封入糖鎖修飾リポソームは、尾静脈投与により有意な処置効果を有することを示す。

[0223] (2)蛍光顕微鏡を用いた尾静注投与での腫瘍への薬剤移行の観察

蛍光顕微鏡による観察は、以下のとおり行う。腫瘍を有するマウスの癌部位の皮膚を切除し、腫瘍部位を露出させスライドガラスに固定する。蛍光顕微鏡のステージ上にマウスを乗せて腫瘍患部位周囲の血管を探索し、血管像が明瞭に観察できる位置を決定する。上記(1)と同じ薬剤封入糖鎖修飾リポソームを0．2ml尾静脈内に投与する。投与直後からの疾患部位への薬剤集積を蛍光顕微鏡で観察する。修飾糖前投与による阻害実験については、薬剤封入糖鎖修飾リポソームの投与5分前に修飾糖鎖溶液(60mM)を0．2mL投与し、上記と同様な方法により観察を行う。薬剤封入糖鎖修飾リポソームの投与後、直ちに疾患部位周辺の血管において薬剤の蛍光

が観察される。投与後5分では血管壁部に薬剤蛍光が観察される。その後、時間の経過と共に疾患部位への薬剤移行が観察され、2時間後には、疾患部位の血管周囲の組織内部に薬剤の蛍光がみられる。修飾糖鎖の前投与により、薬剤封入リポソームの疾患部位への集積が完全にブロックされて、薬剤封入糖鎖修飾リポソーム投与直後からの、血管壁からの蛍光は見られない。これらの結果は、この糖鎖修飾リポソームがリガンドとしての糖鎖の機能を活用して、疾患部位に薬物をアクティブターゲティングにより高効率に集積・送達していることを示す。

[0224] (実施例21．各種の糖鎖結合リポソーム複合体の経口投与による腫瘍を有するマウスでの処置効果)

(1)腫瘍を有するマウスにおける経口投与による処置効果

線維肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、骨膜腫、中皮腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胃癌、食道癌、直腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮癌、頭部および頸部の癌、皮膚癌、脳の癌、扁平上皮癌、脂腺癌腫、乳頭状癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌腫、絨毛上皮癌、セミノーマ、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、小細胞性肺癌腫、非小細胞性肺癌種、膀胱癌腫、上皮細胞癌腫、グリオーマ、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、脳室上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽腫、網膜芽腫、白血病、リンパ腫およびカポジ肉腫からなる群より選択される腫瘍のモデルとなるマウスを、10日間程飼育・観察し、以下の実験に用いる。これらのマウスを、対象となる疾患の治療に使用可能な薬剤を封入した糖鎖修飾リポソーム投与群およびコントロールとしての生理食塩水投与群の2群に分ける。これらのマウスに、薬剤を封入した糖鎖修飾リポソームまたは生理食塩水を経口投与により、週4回、2週間投与する。週2回の頻度で、4週間、疾患部位を観察する。薬剤封入糖鎖修飾リポソーム投与群および生理食塩水投与群の疾患部位の変化を比較した結果、薬剤封入糖鎖修飾リポソーム投与群は、極めて少ない投与量にもかかわらず、投与開始から良好な処置効果を示し、一方、生理食塩水投与群の疾患部位には変化が見られない。薬剤封入糖鎖修飾リポソームは、経口投与により有意な処置効果を有することを示す。

[0225] (2)蛍光顕微鏡を用いた経口投与での腫瘍部位への薬剤移行の観察

蛍光顕微鏡による観察は、以下のとおり行う。腫瘍を有するマウスの癌部位の皮膚を切除し、腫瘍部位を露出させスライドガラスに固定する。蛍光顕微鏡のステージ上にマウスを乗せて腫瘍部位周囲の血管を探索し、血管像が明瞭に観察できる位置を決定する。上記(1)と同じ薬剤封入糖鎖修飾リポソームを0．2ml経口投与する。投与直後からの疾患部位への薬剤集積を蛍光顕微鏡で観察する。修飾糖前投与による阻害実験については、薬剤封入糖鎖修飾リポソームの投与5分前に修飾糖鎖溶液(60mM)を0．2mL投与し、上記と同様な方法により観察を行う。薬剤封入糖鎖修飾リポソームの投与後、直ちに疾患部位周辺の血管において薬剤の蛍光が観察される。投与後5分では血管壁部に薬剤蛍光が観察される。その後、時間の経過と共に疾患部位への薬剤移行が観察され、2時間後には、疾患部位の血管周囲の組織内部に薬剤の蛍光がみられる。修飾糖鎖の前投与により、薬剤封入リポソームの疾患部位への集積が完全にブロックされて、薬剤封入糖鎖修飾リポソーム投与直後からの、血管壁からの蛍光は見られない。これらの結果は、この糖鎖修飾リポソームがリガンドとしての糖鎖の機能を活用して、疾患部位に薬物をアクティブターゲティングにより高効率に集積・送達していることを示す。

[0226] 糖鎖修飾リポソームの標的指向性は、糖鎖の種類によって制御される。さらに糖鎖の結合密度を考慮することにより、より適切な腫瘍指向性糖鎖修飾リポソームを選択することができる。この標的指向性は、糖鎖修飾リポソームが薬物を含んでいても、含んでいなくても変更されない。

[0227] (実施例22．ビタミンA封入リポソームの調製と封入薬物定量と保存安定性)

リポソームはコール酸透析法を用いて調製した。すなわち、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、ジセチルホスフェート、ガングリオシド及びジパルミトイルホスファチジルエタノールアミンをモル比でそれぞれ35:40:5:15:5の割合で合計脂質量45．6mgになるように混合し、コール酸ナトリウム46．9mg添加し、クロロホルム／メタノール溶液3mlに溶解した。この溶液を蒸発させ、沈殿物を真空中で乾燥させることによって脂質膜を得た。得られた脂質膜をTAPS緩衝生理食塩液(pH8．4)3mlに懸濁、超音波処理し、透明なミセル懸濁液10mlを得た。このミセル懸濁液

にTAPS緩衝液(pH8．4)で3mg／1mlになるよう完全に溶解したビタミンAを撹拌しながらゆっくりと滴下して均一に混合した後、このビタミンA入りミセル懸濁液をPM10膜(AmiconCo．，USA)とTAPS緩衝生理食塩液(pH8．4)を用いた限外濾過にかけ均一なビタミンA封入リポソーム粒子懸濁液10mlを調製した。得られた生理食塩懸濁液中(37℃)のビタミンA封入リポソーム粒子の粒子径とゼータ電位をゼータ電位・粒子径・分子量測定装置(ModelNanoZS, Malvern InstrumentsLtd, , UK)により測定した結果、粒子径は50～350nm、ゼータ電位は－30～－10mVであった。このリポソームの封入薬物量を吸光度260nmで測定するとおよそ280μg／m1の濃度でビタミンAが封入されていることがわかった。このビタミンA封入リポソームは、冷蔵庫中に1年間保存した後にも沈殿や凝集を起こすことなく安定であった。

[0228] (実施例23．ガングリオシドを含まない糖鎖修飾リポソームの調製)

(1．リポソームの調製)

リポソームは既報の手法(Yamazaki, N．, Kodama, M. and Gabius, H. －J.(1994)Methods Enzymol. 242, 56－65)により、改良型コール酸透析法を用いて調製した。すなわち、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、ジセチルホスフェート、及びジパルミトイルホスファチジルエタノールアミンを合計脂質量45．6mgになるように混合し、コール酸ナトリウム46．9mgを添加し、クロロホルム／メタノール溶液3mlに溶解させる。この溶液を蒸発させ、沈殿物を真空中で乾燥させることによって脂質膜を得る。得られた脂質膜をTAPS緩衝液(pH 8．4)3mlに懸濁、超音波処理して、透明なミセル懸濁液を得る。さらに、ミセル懸濁液をPM10膜(Amicon Co．，USA)とPBS緩衝液(pH 7．2)を用いた限外濾過にかけ均一リポソーム(平均粒径100nm)10mlを調製する。

[0229] (2．リポソーム脂質膜面上の親水性化処理)

上記1．において調製したリポソーム溶液10mlをXM300膜(Amicon Co．，USA)とCBS緩衝液(pH 8．5)を用いた限外濾過にかけ溶液のpHを8．5にする。次に、架橋試薬bis(sulfosuccinimidyl)suberate(BS3;Pierce Co．，USA)10mlを加え、25℃で2時間攪拌する。その後、更に7℃で一晩攪拌してリポソーム膜上の

脂質ジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミンとBS3との化学結合反応を完結させる。そして、このリポソーム液をXM300膜とCBS緩衝液(pH 8.5)で限外濾過にかける。次に、CBS緩衝液(pH 8.5)1mlに溶かしたトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン40mgをリポソーム液10mlに加えて、25℃で2時間攪拌後、7℃で一晩攪拌してリポソーム膜上の脂質に結合したBS3とトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンとの化学結合反応を完結させる。これにより、リポソーム膜の脂質ジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミン上にトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの水酸基が配位して水和親水性化される。

[0230] (3.リポソーム膜面上へのヒト血清アルブミン(HSA)の結合)

実施例3と同様の手法によりリポソーム膜面上へヒト血清アルブミン(HSA)を結合させる処理を行う。その結果、ヒト血清アルブミン(HSA)は、リポソーム膜面上に結合しないという結果を得る。

[0231] (実施例24.各種の糖鎖結合リポソーム複合体の尾静注投与による担癌マウスでの制癌効果の測定)

(1)担癌マウスにおける尾静注投与による制癌効果

担癌マウスの作成は、ddY系7週齢マウス(雄性、体重35～40g)の背部毛髪を電動バリカンで剃り、皮下にEhrlich Ascites Tumor(細胞約$5x10^6$個/匹)を移殖した。10日間程飼育・観察を行い、癌細胞の生着したものを選び実験に用いた。薬物投与並びに癌の体積測定は、投与薬剤として封入されたドキソルビシン濃度を0.0625mg／kgに調製したドキソルビシン封入リポソーム番号155投与群とコントロールとして生理食塩水投与群の2種類とし、担癌マウスに尾静脈投与を週4回、2週間投与した。癌細胞移植後10日目から、週2回の頻度で、4週間、ノギスを用いて癌の長径と短径を測定し、以下の式より癌の増殖体積を算出した。癌体積(mm^3)＝(長径＋短径^2)／2 この結果を図1に示す。ドキソルビシン封入リポソーム番号155投与群とコントロールとして生理食塩水投与群の腫瘍の増殖体積の変化を各群で比較した結果、極めて少ない投与量にもかかわらず、ドキソルビシン封入リポソーム番号155投与群の癌の増殖抑制効果は、顕著で投与開始から癌の増殖が抑えられた。最終測定日である移植34日目における癌組織の大きさ(体積)を比較すると、ドキソルビシン封入リポソーム番

号155投与群は生理食塩水投与群と比較し有意な抑制作用がみられた。これらの結果は、この制癌剤封入・糖鎖修飾リポソームが、極めて少ない薬剤投与量で強い制癌効果を有することを示すものである(図2)。

[0232] 図2は、ドキソルビシン封入リポソーム番号155の尾静注投与での担癌マウスにおける制癌効果を示す図である。

(2)蛍光顕微鏡を用いた尾静注投与での癌組織へのドキソルビシンの移行の観察

蛍光顕微鏡による観察は、担癌マウスの癌部位の皮膚を切除し、癌組織を露出させスライドガラスに癌部位を固定させた。蛍光顕微鏡のステージ上にマウスを乗せて癌組織周囲血管の探索を行い、血管像が明瞭に観察できる位置を決定した。脂質濃度として2mg/mL、ドキソルビシン濃度として0.025mg/mLとしたドキソルビシン封入リポソーム番号155を0.2ml尾静脈内に投与した。投与直後からの癌組織へのドキソルビシンの集積を蛍光顕微鏡で観察した。修飾糖前投与による阻害実験については、ドキソルビシン封入リポソーム番号155投与5分前に修飾糖鎖(α1-6マンノビオース)溶液(60mM)を0.2mL投与し、上記と同様な方法により観察を行った。その結果を写真1に示す。ドキソルビシン封入リポソーム番号155投与後、直ちに癌組織周辺血管でのドキソルビシンの蛍光が観察された。投与後5分では血管壁部にドキソルビシンの赤色蛍光が観察された。その後、時間の経過と共に組織へのドキソルビシンの移行が観察され、2時間後には、癌血管周囲の腫瘍組織内部にドキソルビシンの蛍光がみられた。修飾糖鎖の前投与により、ドキソルビシン封入リポソーム番号155の腫瘍組織への集積が完全にブロックされて、ドキソルビシン封入リポソーム番号155投与直後からの血管壁からの蛍光は見られなかった。これらの結果は、この糖鎖修飾リポソームがリガンドとしての糖鎖の機能を活用して、疾患患部や各種臓器へ薬物や蛍光物質や放射標識物質などをアクティブターゲティングにより高効率に集積・送達することを示すものである(図3)。

[0233] 図3は、ドキソルビシン封入リポソーム番号155の尾静注投与での担癌マウスにおける腫瘍血管から腫瘍組織並びに細胞へのドキソルビシンの集積効果を示す蛍光顕微鏡写真である。左側並びに右側の画像は、同一腫瘍組織・細胞のそれぞれ緑色並びに赤色の蛍光顕微鏡写真であって、緑色(左側の画像)は、血管、組織並び

に細胞の自然蛍光を示し、赤色(右側の画像)は、蛍光物質であるドキソルビシンの腫瘍組織並びに癌細胞中での蛍光を示す。これらの結果は、この糖鎖修飾リポソームがリガンドとしての糖鎖の機能を活用して、疾患患部や各種臓器へ薬物や蛍光物質や放射標識物質などをアクティブターゲティングにより高効率に集積・送達することを示すものである。従って、本発明の糖鎖修飾リポソームは、腫瘍などの標的組織での集積を可視化できるので、治療用薬剤送達媒体としての利用とともに、研究試薬や診断薬などとしての利用への送達媒体をも提供する。

[0234] (実施例25. 各種の糖鎖結合リポソーム複合体の経口投与による担癌マウスでの制癌効果の測定)

(1)担癌マウスにおける経口投与による制癌効果

担癌マウスの作成は、ddY系7週齢マウス(雄性、体重35～40g)の背部毛髪を電動バリカンで剃り、皮下にEhrlich Ascites Tumor(細胞約$5x10^6$個/匹)を移殖した。10日間程飼育・観察を行い、癌細胞の生着したものを選び実験に用いた。薬物投与並びに癌の体積測定は、投与薬剤として封入されたドキソルビシン濃度を0.375mg／kgに調製したドキソルビシン封入リポソーム番号237投与群とコントロールとして生理食塩水投与群の2種類とし、担癌マウスに経口投与を週4回、2週間投与した。癌細胞移植後10日目から、週2回の頻度で、4週間、ノギスを用いて癌の長径と短径を測定し、以下の式より癌の増殖体積を算出した。癌体積(mm^3)＝(長径＋短径^2)／2 この結果を図1に示す。ドキソルビシン封入リポソーム番号237投与群とコントロールとして生理食塩水投与群の腫瘍の増殖体積の変化を各群で比較した結果、極めて少ない投与量にもかかわらず、ドキソルビシン封入リポソーム番号237投与群の癌の増殖抑制効果は、顕著で投与開始から癌の増殖が抑えられた。最終測定日である移植34日目における癌組織の大きさ(体積)を比較すると、ドキソルビシン封入リポソーム番号237投与群は生理食塩水投与群と比較し有意な抑制作用がみられた。これらの結果は、この制癌剤封入・糖鎖修飾リポソームが、極めて少ない薬剤投与量で強い制癌効果を有することを示すものである(図4)。

[0235] 図4は、ドキソルビシン封入リポソーム番号237の経口投与での担癌マウスにおける制癌効果を示す図である。

(2)蛍光顕微鏡を用いた経口投与での癌組織へのドキソルビシンの移行の観察

蛍光顕微鏡による観察は、担癌マウスの癌部位の皮膚を切除し、癌組織を露出させスライドガラスに癌部位を固定させた。蛍光顕微鏡のステージ上にマウスを乗せて癌組織周囲血管の探索を行い、血管像が明瞭に観察できる位置を決定した。脂質濃度として4mg/mL、ドキソルビシン濃度として0.050mg/mLとしたドキソルビシン封入リポソーム番号237を0.3ml経口投与した。投与直後からの癌組織へのドキソルビシンの集積を蛍光顕微鏡で観察した。修飾糖前投与による阻害実験については、ドキソルビシン封入リポソーム番号237投与5分前に修飾糖鎖(α1-3マンノビオース)溶液(60mM)を0.3mL投与し、上記と同様な方法により観察を行った。その結果を写真1に示す。ドキソルビシン封入リポソーム番号237投与後、時間の経過と共に組織へのドキソルビシンの移行が観察され、6時間後には、癌血管周囲の腫瘍組織内部にドキソルビシンの蛍光がみられた。修飾糖鎖の前投与により、ドキソルビシン封入リポソーム番号237の腫瘍組織への集積が完全にブロックされて、ドキソルビシン封入リポソーム番号237投与直後からの血管壁からの蛍光は見られなかった。これらの結果は、この糖鎖修飾リポソームがリガンドとしての糖鎖の機能を活用して、疾患患部や各種臓器へ薬物や蛍光物質や放射標識物質などをアクティブターゲティングにより高効率に集積・送達することを示すものである(図5)。

[0236] 図5は、ドキソルビシン封入リポソーム番号237の経口投与での担癌マウスにおける腫瘍血管から腫瘍組織並びに細胞へのドキソルビシン集積効果を示す蛍光顕微鏡写真である。左側並びに右側の画像は、同一腫瘍組織・細胞のそれぞれ緑色並びに赤色の蛍光顕微鏡写真であって、緑色(左側の画像)は、血管、組織並びに細胞の自然蛍光を示し、赤色(右側の画像)は、蛍光物質であるドキソルビシンの腫瘍組織並びに癌細胞中での蛍光を示す。これらの結果は、この糖鎖修飾リポソームがリガンドとしての糖鎖の機能を活用して、疾患患部や各種臓器へ薬物や蛍光物質や放射標識物質などをアクティブターゲティングにより高効率に集積・送達することを示すものである。従って、本発明の糖鎖修飾リポソームは、腫瘍などの標的組織での集積を可視化できるので、治療用薬剤送達媒体としての利用とともに、研究試薬や診断薬などとしての利用への送達媒体をも提供する。

[0237] 以上のように、本発明の好ましい実施形態を用いて本発明を例示してきたが、本発明は、この実施形態に限定して解釈されるべきものではない。本発明は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。当業者は、本発明の具体的な好ましい実施形態の記載から、本発明の記載および技術常識に基づいて等価な範囲を実施することができることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

産業上の利用可能性

[0238] 本発明は、目的の送達部位に薬物を経口投与又は静脈投与によって送達することができるという有用性を有する。従って、本発明は、糖鎖修飾リポソームに薬剤や遺伝子を封入した薬剤送達組成物及びこれに関連する有用性を提供する。

請求の範囲

[1] 以下の群から選択された少なくとも1つの糖鎖が結合している、糖鎖修飾リポソーム:

Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)Glc、

Neu5Aca2,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,8Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Galb1,4GlcNAc、

GalNAca1,3(Fuca1,2)Gal、

3'-(O-SO3H)Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Fuca1,2Gal、

Mana1,2Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Mana1,2Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Neu5Aca2,6Galb1,4GlcNAc、

Galb1,3GalNAcb1,4Galb1,4Glcb1,1Cer + Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Gala1,3(Fuca1,2)Gal、

Galb1,3GalNAc、

Galb1,6GlcNAc、

Mana1,6(Mana1,3)Man、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,2Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,3GlcNAc、

Mana1,2Man、

Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Gala1,3Gal、

Fuca1,2Galb1,4Glc、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Galb1,4(Fuca1,3)Glc、

GalNAca1-O-L-serine、

Neu5Aca2,3Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,4(Fuca1,3)GlcNAc、

Galb1,4Glc、

Mana1,6Man、

Neu5Aca2,6GalNAca1-O-L-serine、

Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

Mana1,4Man、

Neu5Ac2,6GalNAca1-O-L-serine、

Neu5Aca2,6Galb1,4Glc、

Fuca1,2Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAcb1,3Galb1,4Glc、

Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer、

Mana1,6(Mana1,3)Mana1,6(Mana1,3)Manb1,4GlcNAcb1,4GlcNAc、

Mana1,3Man、

Neu5Aca2,3Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

3'-(O-SO3H)Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc、

Neu5Aca2,3Galb1,4GlcNAc、

Galb1,3(Fuca1,4)GlcNAc。

[2] 前記糖鎖の修飾結合密度が、0.0075～0.75mg糖鎖／mg脂質であることを特徴とする請求項1に記載の糖鎖修飾リポソーム。

[3] 前記糖鎖がリンカーを介して前記リポソームの膜に結合していることを特徴とする請求項1又は2に記載の糖鎖修飾リポソーム。

[4] 前記リンカーが生体由来蛋白質であることを特徴とする請求項3に記載の糖鎖修飾リポソーム。

[5] 前記リンカーがヒト血清アルブミンまたはウシ血清アルブミンであることを特徴とする請求項4に記載の糖鎖修飾リポソーム。

[6] 前記糖鎖修飾リポソームが、リポソーム膜またはリンカーの少なくとも一方に親水性化合物を結合させることにより親水性化されていることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の糖鎖修飾リポソーム。

[7] 前記リポソームと前記糖鎖が、ペプチド結合により結合していることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の糖鎖修飾リポソーム。

[8] 前記リポソームの膜上にあるガングリオシドと前記リンカーが共有結合により結合し、該リンカーの末端がペプチド結合により結合していることを特徴とする請求項3に記載の糖鎖修飾リポソーム。

[9] 前記親水性化合物が、低分子の親水性化合物、好ましくは少なくとも1つのOH基を有する低分子の親水性化合物、さらに好ましくは、少なくとも2つのOH基を有する低分子の親水性化合物であることを特徴とする、又はトリス(ヒドロキシアルキル)アミノアルカンであることを特徴とする請求項1に記載の糖鎖修飾リポソーム。

[10] 請求項1～9のいずれか1項に記載の糖鎖修飾リポソーム及び薬剤を含有することを特徴とする薬剤送達組成物。

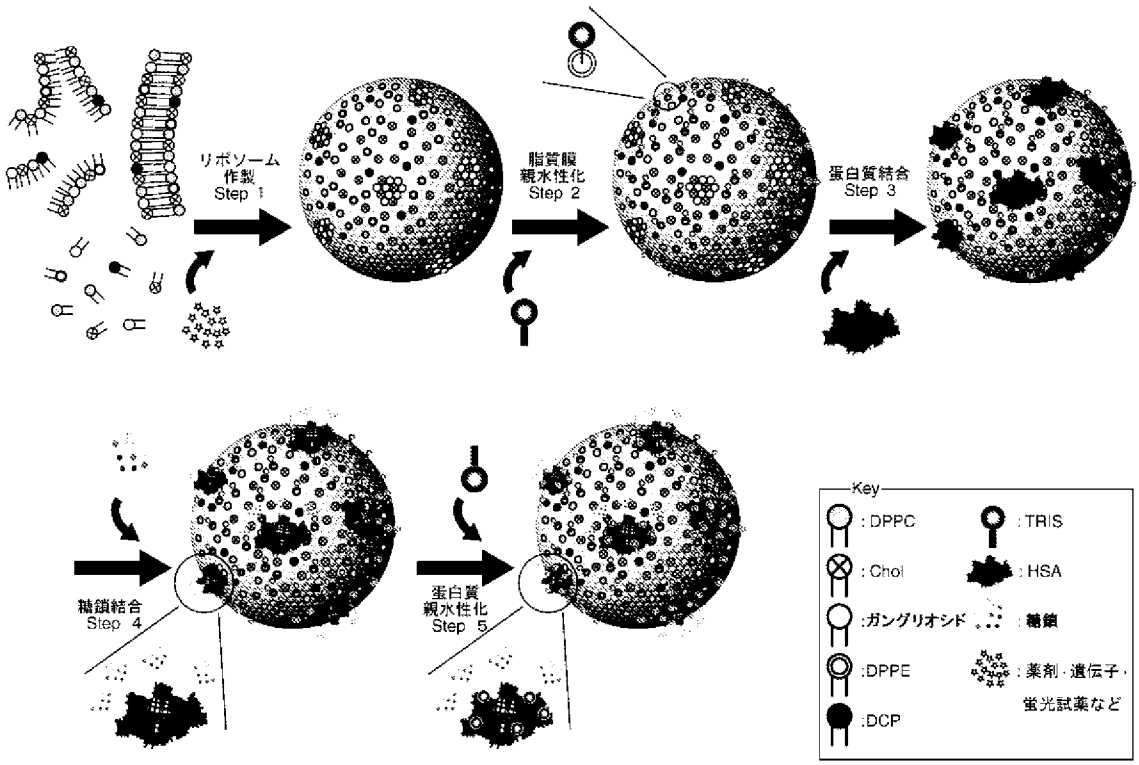
[11] 前記薬剤が、医薬、研究試薬、化粧品および機能性食品から選択される物質であることを特徴とする請求項10に記載の薬剤送達組成物。

[12] 前記薬剤が、抗癌剤、抗炎症剤、バイオ医薬品又はビタミン剤であることを特徴とする請求項10又は11に記載の薬剤送達組成物。

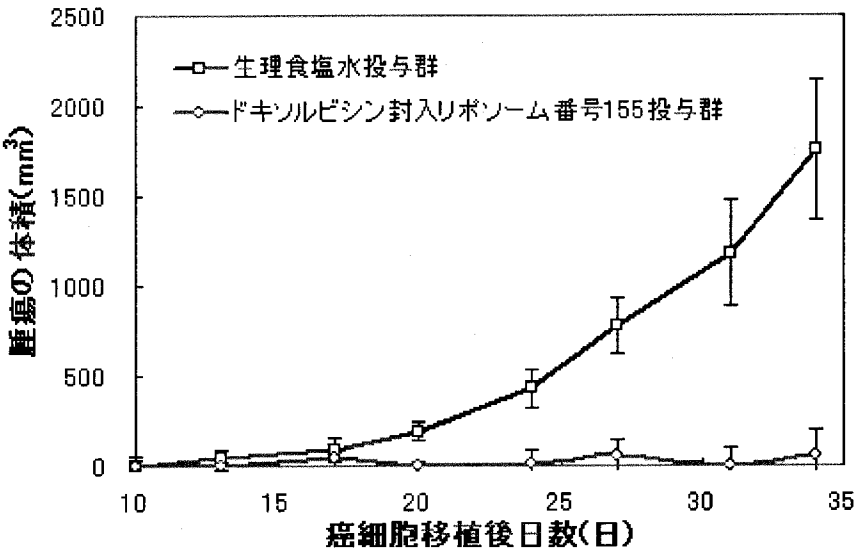
[13] 前記薬剤送達組成物が経口投与されるものであることを特徴とする請求項10～12のいずれかに記載の薬剤送達組成物。

[14] 前記薬剤送達組成物が静脈から投与されるものであることを特徴とする請求項10～12のいずれかに記載の薬剤送達組成物。

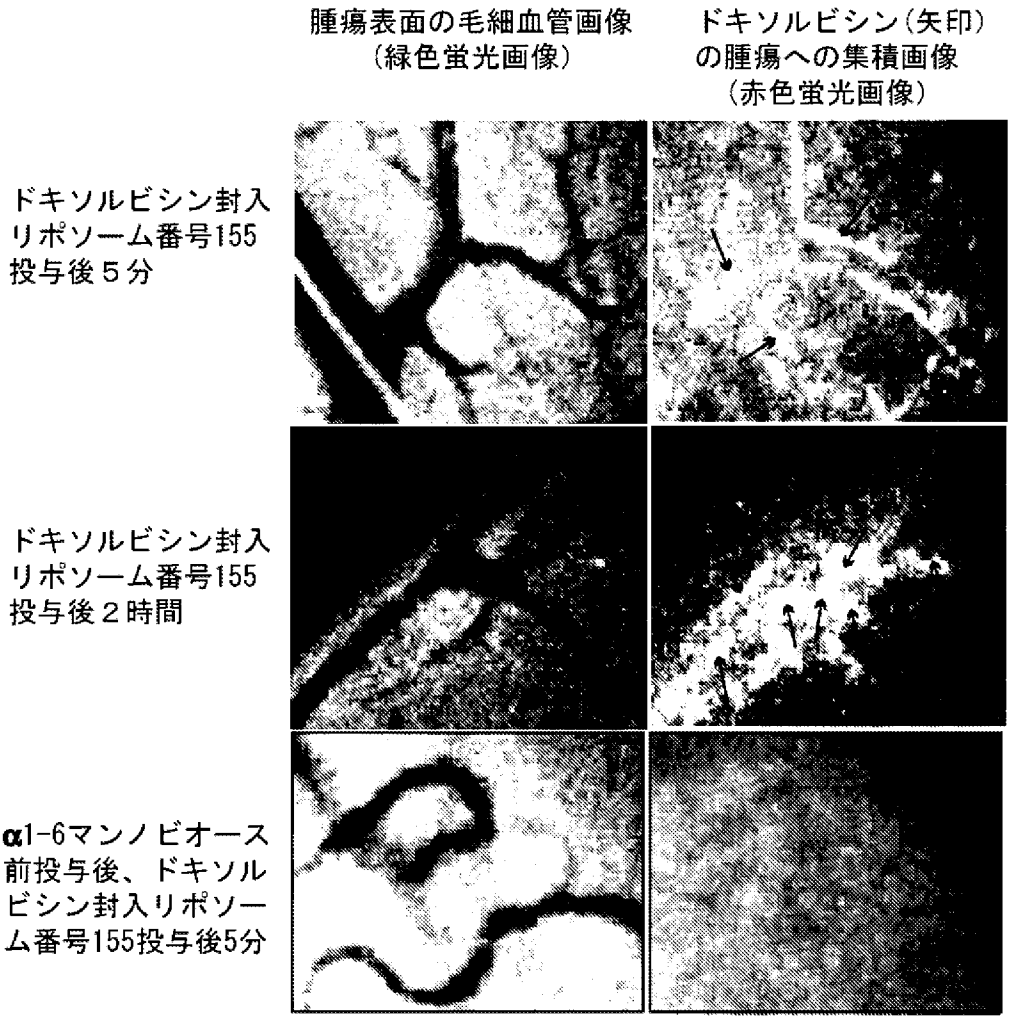
[図1]


リポソーム
作製
Step 1
脂質膜
親水性化
Step 2
蛋白質結合
Step 3
糖鎖結合
Step 4
蛋白質
親水性化
Step 5
Key
:DPPC
:Chol
:ガングリオシド
:DPPE
:DCP
:TRIS
:HSA
:糖鎖
:薬剤・遺伝子・
蛍光試薬など

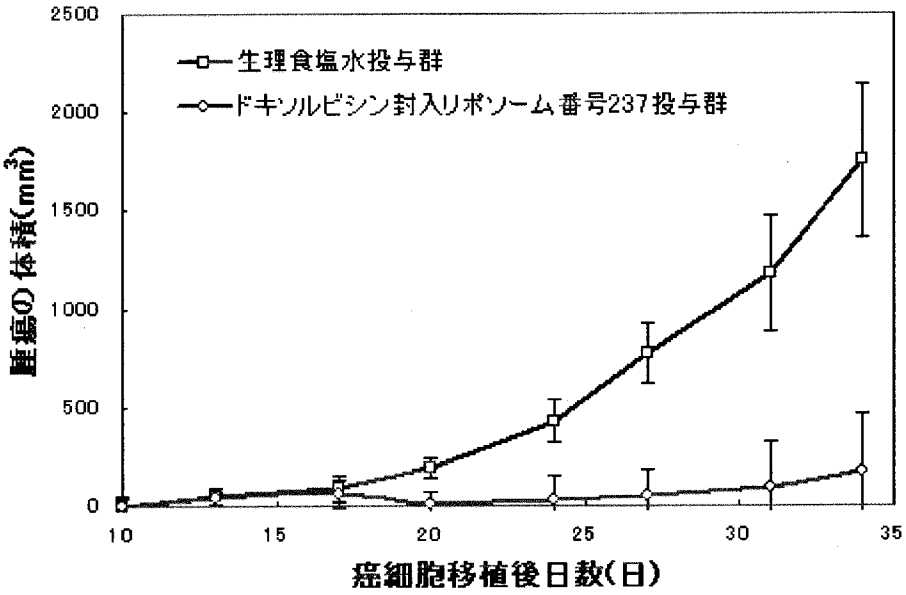
[図2]


2500
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
生理食塩水投与群
ドキソルビシン封入リポソーム番号155投与群
腫瘍の体積(mm3)
癌細胞移植後日数(日)

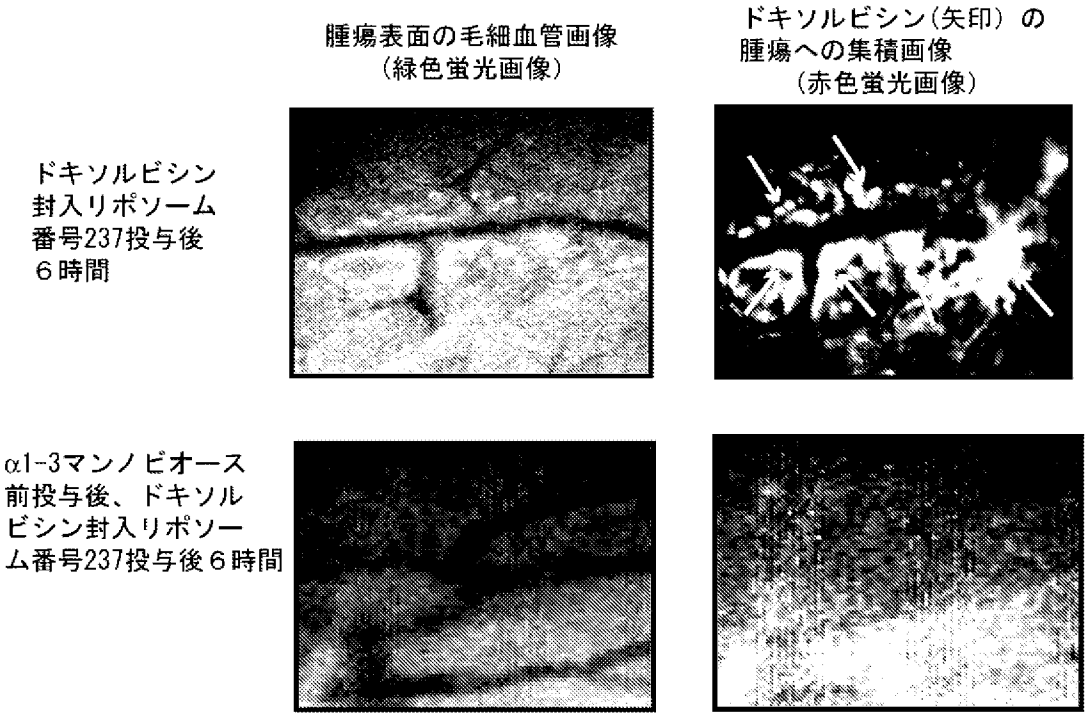
[図3]


腫瘍表面の毛細血管画像
（緑色蛍光画像）
ドキソルビシン（矢印）
の腫瘍への集積画像
（赤色蛍光画像）
ドキソルビシン封入
リポソーム番号155
投与後５分
ドキソルビシン封入
リポソーム番号155
投与後２時間
α1-6マンノビオース
前投与後、ドキソル
ビシン封入リポソー
ム番号155投与後5分

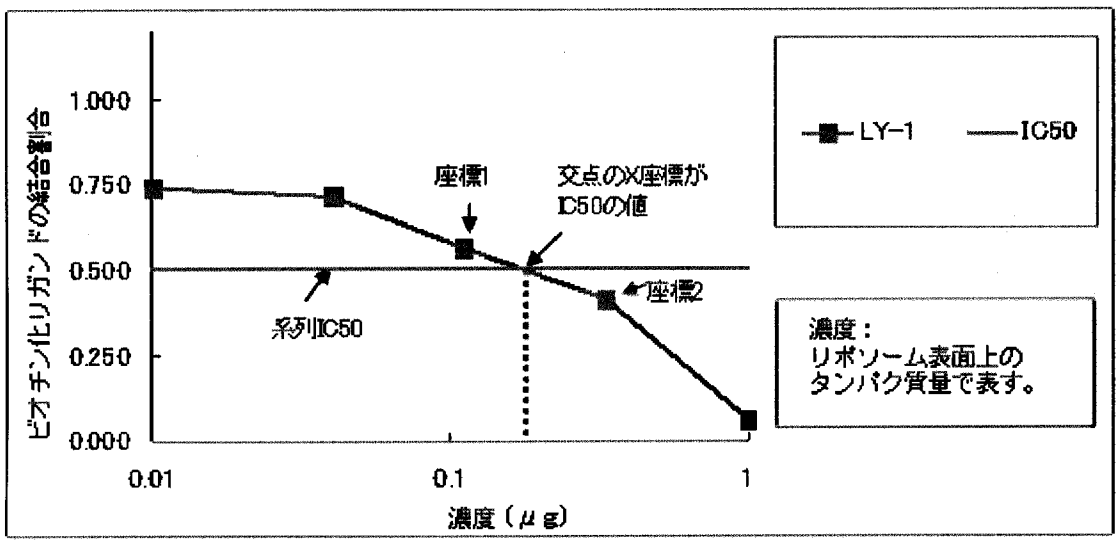
[図4]


生理食塩水投与群
ドキソルビシン封入リポソーム番号237投与群
腫瘍の体積(mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
癌細胞移植後日数(日)

[図5]


腫瘍表面の毛細血管画像
（緑色蛍光画像）
ドキソルビシン（矢印）の
腫瘍への集積画像
（赤色蛍光画像）
ドキソルビシン
封入リポソーム
番号237投与後
６時間
α1-3マンノビオース
前投与後、ドキソル
ビシン封入リポソー
ム番号237投与後６時間

[図6]


ビオチン化リガンドの結合割合
1.000
0.750
0.500
0.250
0.000
0.01
0.1
1
濃度（μg）
座標1
交点のX座標が
IC50の値
座標2
系列IC50
LY-1
IC50
濃度：
リポソーム表面上の
タンパク質量で表す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/315882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K9/127(2006.01)i, *A61K31/704*(2006.01)i, *A61K47/24*(2006.01)i, *A61K47/42*(2006.01)i, *A61K49/00*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K9/127, A61K31/704, A61K47/24, A61K47/42, A61K49/00, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/011632 A1 (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), 10 February, 2005 (10.02.05), Full text & EP 1655038 A1	1-14
Y	WO 2005/011633 A1 (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), 10 February, 2005 (10.02.05), Full text & EP 1655022 A1	1-14
Y	JP 2003-226647 A (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), 12 August, 2003 (12.08.03), Full text & US 2003/43267 A1 & EP 1447081 A1	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 October, 2006 (16.10.06)	24 October, 2006 (24.10.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/315882

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TSUI, Z.-C., et al., A method for profiling gangliosides in animal tissues using electrospray ionization-tandem mass spectrometry, ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, 2005, Vol.341, No.2, pp.251-258	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/315882

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application includes a number of inventions, which are common in terms of being a sugar-modified liposome to which a sugar chain is bound. However, such a liposome had been known before filing this application as described in, for example, WO 2005/011632 A1 and WO 2005/011633 A1. Therefore, a number of inventions included in this application do not have a relationship that they share a special technical feature going beyond the prior art. Thus, they are not so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

In claims 1-9, a sugar-modified liposome to which a sugar chain which is Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer is bound and in claims 10-14, a composition for drug delivery containing the liposome.

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１５８８２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K9/127(2006.01)i, A61K31/704(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61K49/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K9/127, A61K31/704, A61K47/24, A61K47/42, A61K49/00, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	WO 2005/011632 A1（独立行政法人産業技術総合研究所）2005.02.10, 全文 & EP 1655038 A1	1-14
Y	WO 2005/011633 A1（独立行政法人産業技術総合研究所）2005.02.10, 全文 & EP 1655022 A1	1-14

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１６．１０．２００６	２４．１０．２００６

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　９４５０
伊藤　幸司
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 2003-226647 A (独立行政法人産業技術総合研究所) 2003.08.12, 全文 & US 2003/43267 A1 & EP 1447081 A1	1-14
Y	TSUI, Z.-C., et al., A method for profiling gangliosides in animal tissues using electrospray ionization-tandem mass spectrometry, ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, 2005, Vol.341, No.2, pp.251-258	1-14

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１５８８２

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

この出願は数多くの発明を含有しており、これらは、糖鎖が結合している糖鎖修飾リポソームである点で共通するものの、斯様なリポソームは、例えば、WO 2005/011632 A1, WO 2005/011633 A1に記載されているように、この出願前に公知であるから、この出願に含まれる数多くの発明は、先行技術を越える特別な技術的特徴を共有する関係にはなく、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☑ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1-9 のうち Neu5Aca2,3Galb1,3GalNAcb1,4(Neu5Aca2,3)Galb1,4Glcb1,1Cer である糖鎖が結合している糖鎖修飾リポソーム及び請求の範囲 10-14 のうち当該リポソームを含有する薬剤送達組成物

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。