

## 29-0766 W115-2

新生血管標的化血中滞留性リポソームによる腫瘍新生血管傷害療法

○前田 典之<sup>1,2</sup>, 宮澤 壮一郎<sup>1</sup>, 清水 広介<sup>1</sup>, 浅井 知浩<sup>1</sup>, 北沢 貞哉<sup>2</sup>, 難波 幸弘<sup>2</sup>, 奥直人<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>静岡県大塚,<sup>2</sup>日本精化 (株) )

【目的】我々は、PEG で修飾したリポソームの先端に、腫瘍新生血管に特異的に結合するペプチドである Ala-Pro-Arg-Pro-Gly (APRPG) を結合させたリポソームの腫瘍組織への集積が、PEG のみの修飾リポソームと比較して有意に高いことを報告した。そこで、リポソームの腫瘍内での局在について検討するとともに、アドリアマイシン (ADM) を内封した APRPG-PEG 修飾リポソームの腫瘍増殖抑制効果の検討、および、免疫蛍光染色法によるアポトーシス細胞の観察を行った。

【方法】Colon26NL17 大腸がん細胞移植マウスに DiI で蛍光標識したリポソームを投与した 12 時間後に腫瘍切片を作製し、血管内皮細胞を CD31 により染色後、共焦点レーザー स्क্যান顕微鏡によりリポソームの局在を観察した。また、腫瘍増殖抑制実験においては、ADM を封入したリポソームを Colon26NL17 細胞移植マウスに尾静脈内投与し、腫瘍体積により評価した。アポトーシスの観察は、腫瘍切片の免疫蛍光染色を行い、共焦点レーザー स्क্যান顕微鏡により行った。

【結果および考察】PEG 修飾リポソームは血管外に漏出し、集積していたのに対し、APRPG-PEG 修飾リポソームは腫瘍新生血管に結合もしくは内在化されている様子が観察された。腫瘍増殖抑制においては ADM を内封した APRPG-PEG 修飾リポソームは PEG または APRPG のみの修飾リポソームと比較し有意に腫瘍の増殖を抑制した。さらに、免疫蛍光染色によるアポトーシスの観察から、ADM を内封した APRPG-PEG 修飾リポソームを投与したマウスでは腫瘍内で広範囲にアポトーシス細胞が見られた。これらのことより、がん細胞を直接傷害するよりも、新生血管を標的とすることで血液の供給を絶ち、間接的に傷害する方がより効果的ながん治療法であることが示唆された。