

葉酸修飾抗癌剤封入微粒子製剤の血管新生阻害剤併用による抗腫瘍効果の増強  
○谷口 幸覧<sup>1</sup>, 川野 久美<sup>1</sup>, 服部 喜之<sup>1</sup>, 米谷 芳枝<sup>1</sup>(<sup>1</sup>星薬大)

【背景・目的】多くの癌細胞には葉酸受容体が過剰に発現しており、葉酸を結合したりリポソームは癌細胞へ取り込まれると考えられる。しかし *in vivo* において、葉酸修飾リポソームは葉酸非修飾リポソームに比べて高い抗腫瘍効果を示すものの、その効果はまだ十分ではない。そこで、腫瘍組織に効果的に葉酸修飾リポソームを送達するために、血管新生阻害作用を有するトランスフォーミング増殖因子 (TGF) - $\beta$  阻害剤 A-83-01 を併用し、ドキシソルピシン (DXR) 封入葉酸修飾リポソーム (F-SL) の *in vivo* における腫瘍ターゲティング能を検討した。

【方法】F-SL は、水素添加大豆レシチン、コレステロール、PEG<sub>2000</sub> 脂質、葉酸 PEG<sub>5000</sub> 脂質から成り、DXR を pH 勾配法により封入した。A-83-01 の血管新生阻害作用は、Gd 封入造影剤を用いて DCE-MRI と、腫瘍切片の病理組織学的方法で評価した。葉酸受容体が発現しているマウス肺癌細胞株の M109 細胞を皮下移植した担癌マウスに F-SL と A-83-01 を同時投与し、腫瘍集積性、抗腫瘍効果を評価した。

【結果】A-83-01 は一過的な  $K_{trans}$  の変化を示した。F-SL に A-83-01 を併用することで、DXR の腫瘍集積量が約 1.5 倍増加した。また、腫瘍切片の蛍光顕微鏡観察においても同様に集積増加を確認した。さらに抗腫瘍効果において、F-SL/A-83-01 投与群は F-SL 単独投与群と比較し、有意に高い抗腫瘍効果を示した。このとき、副作用の指標である体重減少は見られなかった。以上の結果より、低用量の TGF- $\beta$  阻害剤はリポソーム製剤の腫瘍集積性を向上し、葉酸受容体ターゲティング効果を増強させることが示唆された。