

26N-am10

ビスホスホネート経肺投与による癌骨転移抑制効果の評価

○物集 拓典¹, 金本 雄次¹, 勝見 英正¹, 福井 謙太郎¹, 長谷井 友尋¹,
渡辺 徹志¹, 坂根 稔康¹, 西川 元也², 安井 裕之¹, 山本 昌¹(¹京都薬大,²京大院薬)

【目的】癌の骨転移は、骨痛、病的骨折などの骨関連事象を併発するため、癌患者のQOLを著しく低下させる。近年、骨転移は破骨細胞の機能と大きく関連することが明らかとなってきたことから、破骨細胞の機能を強力に抑制するビスホスホネート(BP)が骨転移治療薬として注目されている。しかしながら、BPの消化管からの吸収率は1~2%と極めて低く、胃・食道に対して強い粘膜障害性を示す。一方、静脈内投与の際には痛みや急激な血中濃度の増大による腎臓障害などの問題が報告されていることから、有効かつ安全な投与形態の開発が望まれている。我々はこれまでに、BPを経肺投与することでbioavailabilityが約40%と高い吸収性を示すことを報告してきた。そこで本研究では、BPの中で最も活性が強力であるゾレドロネートの経肺投与による骨転移抑制効果に関して系統的な評価を行った。

【方法】骨転移モデルは、C57/BL6 雌性マウスの左心室内に、レポーター遺伝子としてホタル・ルシフェラーゼ遺伝子を安定発現させたマウス由来メラノーマ細胞株 B16BL6/luc を投与することにより作成した。B16BL6/Luc 細胞投与前日にゾレドロネートを経肺投与し、その効果を判定した。

【結果・考察】B16BL6/Luc 細胞の投与2週間後にマウスを *in vivo* 微弱光イメージングシステムを用いて観察したところ、膝関節周辺に B16BL6/Luc 細胞由来のルシフェラーゼ発光が観察され、癌骨転移が確認された。一方、B16BL6/Luc 細胞の投与前日にゾレドロネートを経肺投与した群では、膝関節周辺のルシフェラーゼ発光が顕著に抑制された。さらに、ゾレドロネート経肺投与群は静脈内投与群に匹敵あるいはそれ以上の転移抑制効果を示したことから、経肺投与は、癌骨転移抑制を目的とするゾレドロネートの投与方法として有用であることが示された。