

フッ化ピリミジン系経口抗癌剤 S-1 の metronomic chemotherapy と oxaliplatin(I-OHP) 封入りリポソーム併用療法の開発：本併用療法がもたらす I-OHP 腫瘍移行性向上に関する検討

○土井 祐輔<sup>1</sup>, 平 百合恵<sup>1</sup>, 石田 竜弘<sup>1</sup>, 際田 弘志<sup>1</sup>(<sup>1</sup>徳大院薬)

【目的】近年、低用量の抗癌剤を休薬期間を設けずに頻回投与する metronomic chemotherapy が提唱されている。また、抗癌剤のリポソーム化は生体内での薬物の非選択的な分布を抑制し、腫瘍への効率的な送達を可能にすると考えられている。我々はこれまでに、S-1 の metronomic chemotherapy と I-OHP 封入りリポソームの併用療法が効果増強、毒性軽減の面から有用であることを明らかにしているが、今回はその有用性がもたらされた要因について、I-OHP またはリポソームの体内動態に着目し検討を行った。【方法】I-OHP は逆相蒸発法によりリポソーム(脂質組成:HSPC/Cholesterol/mPEG2000-DSPE=2/1/0.2)内に封入した。担癌モデルは C57BL/6 マウスに Lewis 肺癌細胞を皮下接種して作成した。I-OHP の free 体またはリポソーム封入体を 4.2 mg I-OHP/kg にてマウス尾静脈より投与し、原子吸光光度計を用いて Pt を測定することで I-OHP の体内動態を評価した。また未処置群、S-1 処置群(6.9 mg tegafur/kg, daily)に、蛍光色素 DiD で標識したリポソームを投与し in vivo imaging system を用いてその腫瘍移行性を観察した。【結果・考察】Free 体と比較してリポソーム封入体では I-OHP 血中滞留性が高く、腫瘍に蓄積する I-OHP 量も有意に上昇したことから、リポソーム化により効率的な I-OHP 送達がなされていることが明らかとなった。また S-1 処置群の腫瘍において、DiD 由来の蛍光が強く検出された。このことから S-1 によってリポソームの腫瘍移行量が増加したと考えられ、その結果として抗腫瘍効果の増強が見られた可能性が示唆された。今回の結果のように Metronomic chemotherapy がもたらすリポソームの腫瘍蓄積量の増加を利用することで、より低い I-OHP 投与量においても同等以上の効果が期待できるため、効率的な癌治療戦略となるのではないかと考えている。