

30F-pm01

リポプレックスの腫瘍集積性と腫瘍内血管構造の比較検討

○小森 美穂子¹, 服部 喜之¹, 米谷 芳枝¹(¹星薬大・医薬研)

【目的】 静脈内投与後のリポソーム製剤の腫瘍血管からの漏出性は、腫瘍内の血管密度や血管構造によって影響を受ける。本研究では様々な腫瘍内血管構造もつ担癌マウスを用いて、DNA 導入用正電荷リポソーム (CL: DOTAP/Cholesterol/PEG₂₀₀₀-DSPE)/DNA 複合体とステルスリポソーム (SL: HSPC/Cholesterol/PEG₂₀₀₀-DSPE)の腫瘍内移行性を比較検討した。【方法】 皮下移植した担癌マウスに各蛍光標識リポソーム製剤を尾静脈内投与1あるいは24時間後、各臓器および腫瘍の凍結切片を作製し、蛍光顕微鏡によりリポソーム製剤の体内分布を調べた。さらに、CD-31 抗体と α -SMA 抗体を用いて腫瘍内の内皮細胞と壁細胞を染色した。また、CL/DNA 複合体を担癌マウスに尾静脈内投与し、24 時間後に各臓器および腫瘍での遺伝子発現を測定した。【結果・考察】 SL の粒子径と表面電位は 140nm と -40mV であり、CL/DNA 複合体では 125nm と +33mV であった。静脈内投与後の各リポソームの腫瘍内局在を調べたところ、SL は壁細胞が少ない血管を有するマウス大腸癌 C26、マウス肺癌 LLC、マウス肺癌 M109 固形癌において腫瘍内に広く検出されたが、壁細胞が多い血管を有するマウス肉腫 S180 固形癌では主に血管内で検出された。一方 CL/DNA 複合体は、どの腫瘍でも血管からの漏出が見られなかった。また CL/DNA 複合体投与による各臓器および腫瘍の遺伝子発現効率は低かった。以上より、負電荷を有する SL は壁細胞の有無により腫瘍内分布が異なったが、正電荷を有する CL においては腫瘍内血管からの漏出が困難であり、高い遺伝子発現が誘導できなかつたものと推察された。今後、負電荷を有する CL/DNA 複合体についても検討をする予定である。