

29L-am07S

新規水溶性 Paclitaxel の肺癌に対する抗腫瘍効果の検討

○土橋 有希¹, 阿部 真治⁴, 宮本 理人^{1,2,3}, 松下 剛史³, 片桐 彩人³,

石澤 啓介¹, 根本 尚夫³, 土屋 浩一郎¹(¹徳島大ヘルスパイオサイエンス研究部
医薬品機能生化学分野, ²徳島大薬 総合薬学研究推進室 生理化学・解析薬理研究
室, ³徳島大ヘルスパイオサイエンス研究部機能分子合成薬学分野, ⁴徳島大薬実務
教育室)

【背景・目的】パクリタキセル (PTX) は、臨床現場において卵巣癌、胃癌、非小細胞肺癌などの様々な腫瘍に対して用いられている抗癌剤である。しかし、難水溶性化合物のため注射の際の取り扱いが困難であるだけでなく、懸濁のために製剤に添加物が付加されており、それが原因で過敏症を引き起こすことも知られている。よって、水溶性を向上し、添加物の必要がない PTX 製剤の開発が望まれている。今回、水溶性の向上を目標に、非常に極性の高い分岐鎖オリゴグリセロール (BGL) を PTX に連結させた PTXBGL 誘導体 (BGL-PTX) を合成した。そこで、この BGL-PTX の水溶性及び抗腫瘍効果について PTX と比較し、その有用性について検討を行った。【方法】HPLC を用いてオクタノール:水分配係数比 (Po/w) を算出した。次に、ヒト肺腺癌細胞株である A549 を用いて MTT assay を行い、BGL-PTX の細胞増殖に対する影響について検討した。さらに、A549 を皮下移植したヌードマウスに対して、BGL-PTX を腹腔内投与し、抗腫瘍効果について検討した。【結果】Po/w 評価により、BGL-PTX では PTX と比較して水溶性は 6 倍向上した。また、A549 に対する BGL-PTX の細胞増殖抑制効果は PTX と比べて濃度で約 100 倍低下していた。しかし、A549 皮下移植ヌードマウスに対する抗腫瘍効果は、BGL-PTX と PTX で同等であった。【考察】Po/w の評価より BGL-PTX は有機溶媒に溶けやすい性質を残しつつ、水溶性は格段に向上したことが明らかとなった。また A549 において BGL-PTX は細胞毒性が PTX より低いにも関わらず、A549 皮下移植ヌードマウスにおいては PTX と同等の効果が認められたことから、新規水溶性 PTX 製剤として有用であると考えられる。