

# 28M-pm02

リポソームと放射錯体化学を駆使したがん選択的 theranostic 製剤の開発  
○梅田 泉<sup>1</sup>, 小池 悠介<sup>1</sup>, 濱道 修生<sup>1</sup>, 藤井 博史<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立がん研究セ)

【目的】放射性核種錯体封入リポソームは高い腫瘍集積性を持ち、腫瘍イメージングや内用療法への応用が期待される。しかし従来のリポソーム製剤は網内系にも多く集積し、臨床応用を妨げている。PEG 修飾による網内系回避によっても十分な低減は難しい。そこで本研究では発想を転換し、リポソームと錯体の性質を巧みに組合せて、いったん網内系に捕捉された核種を迅速に排泄させることで腫瘍選択的集積を目指した。

【方法】リポソーム内で <sup>111</sup>In に配位させる配位子として、従来型の DOTA、DTPA、NTA、新規型として ethylenedicysteine(EC)などを検討した。種々の担がんマウスにこれら <sup>111</sup>In 錯体封入リポソームを投与し、放射活性の組織分布を経時的に観察した。組織ホモジネートおよび尿中の <sup>111</sup>In 化学形をHPLCを用いて分析し、放射性リポソームおよび内封核種錯体の体内動態を検討した。

【結果・考察】<sup>111</sup>In-EC 封入リポソームでは、他の錯体とは異なり、網内系からの迅速なクリアランスが認められた。肝臓クリアランスはリポソーム脂質量の増加によって低下が認められ、肝臓の貪食能が因子のひとつと推察された。腫瘍集積量も若干減少したが、腫瘍/他組織比は格段に向上した。投与後 24 時間以内に投与量の約 50%が <sup>111</sup>In-EC の形を保ったまま尿中に排泄されるのに対し、他の錯体ではほぼ全量が体内に残存していた。組織ホモジネートの多段階遠心分離と HPLC 分析から、リポソームは腫瘍部位では比較的長時間 intact を保つが、肝臓では速やかに壊され、内封錯体を放出することが明らかとなった。<sup>111</sup>In-EC は腫瘍ではリポソームに封入された形で留まり、網内系ではリポソームから放出された後に迅速に尿中に排泄されることで腫瘍選択的な集積を可能にしていると考えられた。この EC の優れた特長を活かし、核種を <sup>90</sup>Y などに替えることで腫瘍選択性の高い内用療法、さらに theranostic 製剤としての応用が期待できる。