

271-pm01S

Tissue factor を標的としたがんマルチターゲティング DDS 製剤の開発

○大塚 和摩¹, 竹内 祥人¹, 成田 雄大¹, 清水 広介^{1,2}, 松村 保広³, 奥 直人¹ (¹静岡県大薬, ²浜松医大, ³国立がん研セ東病院)

【目的】がん組織は、がん細胞に加え線維芽細胞を含む様々な間質細胞により構成されており、これらの細胞は組織因子 (Tissue factor, TF) を高発現することが知られている。がん組織の様々な細胞に指向性を持つマルチターゲティング DDS キャリアは、がん組織への効率的薬物送達を可能にすると考えられるため、本研究では TF を標的とした抗 TF 抗体修飾リポソーム (TF Ab-Lip) の開発を試みた。

【方法】リポソームへの TF 標的性の付与は、DSPE-PEG-マレイミド脂質誘導体に Fab' 化抗マウス TF (mTF) 抗体または抗ヒト TF (hTF) 抗体を反応させることで行った。hTF を高発現するヒト膵臓腺がん細胞 BxPC3 に対する hTF Ab-Lip の標的性について、蛍光標識リポソームを用いることで定量的に解析した。さらに BxPC3 皮下移植担がんマウスを作製し、蛍光標識した mTF Ab-Lip または hTF Ab-Lip を尾静脈内投与後のがん組織への分布について、PEG 修飾リポソーム (PEG-Lip) およびコントロール抗体修飾リポソーム (Cont Ab-Lip) と比較検討した。

【結果および考察】マウスおよびヒト TF に、それぞれ特異的な結合性を示す mTF Ab-Lip および hTF Ab-Lip の調製に成功した。BxPC3 細胞に対するリポソームの親和性を検討した結果、hTF Ab-Lip は PEG-Lip、Cont Ab-Lip、そして mTF Ab-Lip に比べ、高い親和性を示すことが明らかとなった。さらに BxPC3 担がんマウスの固形がんへのリポソームの集積については、hTF Ab-Lip はそのほとんどががん細胞に集積しており、一方で mTF Ab-Lip はがん細胞周辺の細胞にも集積した。これらの結果から、TF Ab-Lip を用いることで、がん細胞のみならず間質細胞も標的化できることが明らかとなり、TF Ab-Lip は、がん組織全体を標的とする新しいアプローチによるがん標的化 DDS キャリアとして、有用であることが示された。