

271-pm09S

がん治療を目指した Eg5 阻害剤封入リポソームの開発

○森 智哉¹, 清水 広介^{1,2}, 成田 雄大¹, 阿形 寿規¹, 大塚 和摩¹, 小郷 尚久³, 浅井 章良³, 奥 直人¹ (¹静岡県大薬, ²浜松医大, ³静岡県大院薬)

【目的】ビンカアルカロイド系やタキサン系の微小管阻害剤は、現在がん治療薬として臨床において頻用されている一方、用量制限毒性である末梢神経障害の発現が問題となり、十分な治療効果が得られないケースが多い。このような背景から、末梢神経障害を起こさない新たな微小管標的薬として、有糸分裂キネシンである Eg5 の阻害剤が注目を集めている。これまでに我々は、化合物ライブラリーを用いたスクリーニングと続く構造最適化により高い Eg5 阻害作用を示す候補化合物 PVEI-108 を見出した。本研究では、がん治療への応用を目指した Eg5 阻害剤の DDS 製剤化を試みた。

【方法】PVEI-108 の抗がん効果を調べるために、ヒト線維肉腫細胞である HT1080 に対する細胞増殖抑制効果を、WST-8 アッセイにより評価した。また、Eg5 阻害時に特徴的に現れる紡錘体構造 (monoastral spindle) について、蛍光免疫染色後に観察を行った。さらに PVEI-108 の薬物キャリアとしてリポソームを選択し、様々な脂質組成に対する PVEI-108 封入率の関係性を調べ、リポソーム製剤化を行った。

【結果・考察】PVEI-108 は HT1080 細胞に対して濃度依存的な細胞増殖抑制効果を示した。また、PVEI-108 曝露 24 時間後で monoastral spindle の誘導が認められた。このことから PVEI-108 は Eg5 を阻害することで、抗がん効果を示すことが明らかとなった。またリポソームへの封入の検討の結果、脂質組成として DPPC に一部 DOPC を加えた組成のリポソームにおいて、PVEI-108 は効率よく封入されることが示され、粒子径約 120 nm、ゼータ電位が中性付近の PVEI-108 封入リポソームの作製に成功した。以上の結果より、新規 Eg5 阻害剤封入リポソームのがん治療への応用の可能性が示された。