

271-pm10S

低酸素シグナルを標的とした HIF-1 α 阻害剤のリポソーム製剤化検討

○高杉 昇平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静岡県大薬)

【目的】一般的に多くのがん組織は低酸素状態にあると考えられ、がん細胞が産生する低酸素誘導因子 HIF-1 は、血管新生や薬剤耐性の獲得など自身の生存に有利な変化をもたらし、がんの悪性化に寄与することが報告されている。そのため、HIF-1 はがん治療の標的分子として期待されている。我々は、化合物ライブラリーを用いたスクリーニングとそれに続く構造最適化により、新たな HIF-1 阻害剤として PVZB4022 を見出した。本研究では実際のがん治療に向けた投与可能な製剤化を目的として、PVZB4022 封入リポソームの作製を試みた。

【方法】ヒト結腸がん HCT116 細胞を用いて、PVZB4022 の薬効評価を行った。HCT116 細胞に PVZB4022 を添加し、通常酸素条件下および低酸素 (1%) 条件下で培養を行った際の HIF-1 α の発現を、ウェスタンブロット法により確認した。さらに HIF-1 の転写産物である VEGF の mRNA 量を、リアルタイム RT-PCR 法により解析した。PVZB4022 のリポソーム化には、脂質と混合後に水和して調製する方法を適用し、DPPC を基本脂質として、負電荷を有する DPPG や不飽和脂肪酸を含む DOPG を加えた際の PVZB4022 のリポソームへの封入率の変化を調べた。

【結果および考察】PVZB4022 は、HCT116 細胞にて低酸素により亢進した HIF-1 α の発現量に影響を与えなかった。一方で転写産物である VEGF の mRNA 量について PVZB4022 は、濃度依存的に減少させた。リポソーム化に向けた脂質組成の最適化の結果、DPPC に一部 DOPG を含む組成において、封入率の良好な PVZB4022 封入リポソームを作製できた。以上の検討から PVZB4022 のリポソーム化に成功したため、今後は HIF-1 阻害を介した新たながん治療法への応用を試みる予定である。