

26PA-pm438

包接特性を利用したアダマンタン修飾 HSA との複合体形成による葉酸修飾メチル- β -シクロデキストリンの抗腫瘍効果の向上

○山下 有希^{1,2}, 本山 敬一¹, 東 大志¹, 有馬 英俊^{1,2} (¹熊本大院薬, ²熊本大リーディング大学院 HIGO プログラム)

【目的】これまで我々は、がん標的リガンドである葉酸 (FA) を修飾したメチル- β -シクロデキストリン (FA-M- β -CyD) を新規に調製し、がん細胞選択的に抗腫瘍効果を示すことを報告した。一方、FA-M- β -CyD は KB 細胞を異種移植した担がんヌードマウスに静脈内投与後、腫瘍選択的に集積したものの、血中半減期は約 2.5 分と短く、速やかに血中から消失することが明らかとなった。したがって、FA-M- β -CyD の血中滞留性を延長させることにより、さらなる薬効の増強が期待される。そこで本研究では、血中滞留性に優れるヒト血清アルブミン (HSA) に、 β -CyD と安定な包接複合体を形成可能なアダマンタン (Ad) を修飾した Ad-HSA 複合体を新規に調製し、Ad-HSA/FA-M- β -CyD 複合体による FA-M- β -CyD の血中滞留性ならびに抗腫瘍効果の向上を試みた。**【方法】**Ad-HSA 複合体は、Ad と HSA を縮合剤 DMT-MM を用いて結合させることにより調製した。KB 細胞を異種移植した担がんヌードマウスに Ad-HSA/FA-M- β -CyD 複合体を静脈内投与後、経時的に腫瘍体積を測定した。FA-M- β -CyD の血中濃度は HPLC により定量した。**【結果・考察】**KB 細胞を異種移植した担がんヌードマウスに静脈内投与後の Ad-HSA/FA-M- β -CyD 複合体の血中半減期は約 80.2 分となり、FA-M- β -CyD 単独と比較して約 32 倍高いことが示された。また、Ad-HSA/FA-M- β -CyD 複合体を週 1 回繰り返し投与したところ、FA-M- β -CyD 単独と比較して腫瘍成長が有意に抑制された。さらに繰り返し投与後の血液生化学検査値から、FA-M- β -CyD 単独投与による AST と ALT の上昇は複合体投与によって抑制されることが示された。これらの結果より、Ad-HSA/FA-M- β -CyD 複合体は、静脈内投与後の FA-M- β -CyD の血中滞留性、抗腫瘍効果、安全性を向上できることが示唆された。