

27V-am04S

Panobinostat 封入 PEG 修飾リポソームの開発とその有効性評価

○陳 鴻杰¹, 片桐 百恵¹, 浅井 知浩¹, 奥 直人¹ (静岡県大薬)

【目的】近年、がんの発育進展にエピジェネティクス異常が関与することが明らかとなっており、本現象を標的としたヒストン脱アセチル化酵素 (Histone deacetylase; HDAC) 阻害剤は、新規がん治療薬として注目されている。一方で、HDAC 阻害剤の血中滞留性および腫瘍集積性は低く、副作用の発現等の問題点がある。そこで本研究では、臨床応用されているリポソーム DDS により、副作用の回避や腫瘍への効率的な薬剤送達が可能になると考え、HDAC 阻害剤である panobinostat のリポソーム化製剤の開発を試み、その有用性を検討した。

【方法】panobinostat 封入リポソーム (Panobino-Lip) の調製にあたり、脂溶性が高い panobinostat を脂質二重膜に封入する手法でリポソーム化を試みた。次に、マウス結腸がん細胞株 Colon26 NL-17 (C26 NL-17) 細胞を用い、Panobino-Lip の細胞増殖抑制効果を検討した。Panobino-Lip をマウスに静脈内投与し、panobinostat の血中滞留性を HPLC 測定で評価した。Panobino-Lip を C26 NL-17 細胞皮下移植モデルマウスに静脈内投与し、その制がん効果について検討を行った。

【結果・考察】リポソームの脂質組成を検討し、panobinostat を高効率に保持可能な組成を見出した。インビトロにおいて、Panobino-Lip は free panobinostat と同様に、濃度依存的な細胞増殖抑制効果を示した。薬物動態試験の結果、リポソーム化によって panobinostat の血中滞留性が向上することが明らかになった。Panobino-Lip を用いたがん治療実験では、free panobinostat と比較して有意に高い腫瘍増殖抑制効果が得られた。以上の結果から、リポソーム化によって panobinostat が効率的に腫瘍部位に送達されたことが示唆された。Panobino-Lip は HDAC 阻害剤の DDS 製剤として有望であり、がん治療への応用が期待される。