

27V-am03

肺がん治療を目的としたオートファジー誘導剤封入葉酸修飾リポソームの有用性評価

○森岡 駿介¹, 小野寺 理沙子¹, 田原 耕平¹, 竹内 洋文¹ (¹岐阜薬大)

【目的】吸入投与は、難吸収性薬物の吸収改善及び肺内への薬物局所投与の両面から開発が期待される。一方、肺がん細胞表面には葉酸受容体- α (FR- α) が70-90% 発現しており、葉酸との親和性が極めて高いことが知られている。そこで本研究では、がん細胞標的のリガンドである葉酸を修飾した葉酸修飾リポソームにオートファジー誘導剤を封入し、肺がん治療を目的とした薬物キャリアとしての有用性を評価した。【方法】葉酸修飾リポソームは、薄膜水合法により調製した未修飾リポソームと、リン脂質-葉酸コンジュゲート (FA-PEG-DSPE) 水分散液を混合することで調製した。オートファジー誘導剤としてラパマイシンを用いた。細胞障害活性は WST-1 法により評価した。細胞内取り込み試験およびオートファジー誘導能試験は蛍光顕微鏡を用いて観察した。肺内滞留性は、IVIS[®]を用いて評価した。抗腫瘍効果は LL2 細胞 (1.5×10^6 cells/mL) をマウスに尾静脈内投与し、肺がんモデルマウスを作成後、葉酸修飾リポソームを経気管内投与しマウスの体重減少・生存日数により評価した。【結果・考察】葉酸修飾リポソームは、ラパマイシン単独投与と比較して抗腫瘍活性を増加させた。また、葉酸修飾リポソームはラパマイシンの細胞内取り込みを増大させ、オートファジー誘導能を増強した。さらに、肺がんモデルマウスへ葉酸修飾リポソームを経気管内投与したところ、葉酸修飾リポソームは良好な肺内滞留性を示し、ラパマイシン溶液、未修飾リポソームと比較して体重減少を抑制し、生存日数を有意に延長させた。以上の結果より、葉酸修飾リポソームは高い肺内滞留性を示し、薬物の抗腫瘍効果を向上させたことから肺がん治療用薬物キャリアとして有用であることが示唆された。