

27V-am06S

HDAC 阻害薬と併用効果を示す既存薬の探索とがん治療への応用

○片桐百恵¹, 陳鴻杰¹, 浅井知浩¹, 奥直人¹ (静岡県大薬)

【目的】がん治療における薬剤併用療法は、がん治療効果の増強や副作用の分散が期待される。2017年8月には、リポソームに cytarabine と daunorubicin を最適比で内封した Vyxeos が米国 FDA により承認され、その高い治療効果が注目を集めている。本研究では、エピジェネティックな作用により併用薬の感受性を高める可能性があるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬 panobinostat を用い、抗がん効果を指標にして panobinostat との併用が有効な既存薬を探索した。さらに、併用二剤を最適比で内封したリポソームの開発を試みた。

【方法】大腸がん細胞株に対する細胞増殖抑制を指標にし、既存薬ライブラリーから panobinostat との併用が有効な薬を探索した。panobinostat と併用薬 (微小管阻害薬 vincristine) の最適比を検討するため、ヒト結腸腺がん細胞株 HCT116 に対する増殖抑制効果を評価した。併用効果の作用機序を解析するため、共焦点レーザー顕微鏡を用いて微小管の変化を観察した。さらに、panobinostat と vincristine を二剤封入したリポソームの調製方法について検討した。

【結果・考察】スクリーニングの結果、微小管阻害薬が panobinostat との併用に有効であることが示された。選別された微小管阻害薬の中からリポソームへの封入法が確立されている vincristine を選択し、panobinostat との併用効果を検討した。vincristine の抗がん活性は、併用によって顕著に増強された。単剤と併用の効果の違いを顕微鏡観察した結果、併用では多極紡錘体が見られる点が特徴的であった。一方でリポソームの調製法についても検討し、panobinostat と vincristine の二剤封入に成功した。以上のことから、panobinostat と vincristine の二剤を最適比で封入したリポソームは、がん治療において顕著な併用効果を示すことが期待される。