

27V-am05S

Tissue factor 標的化リポソームを用いたがんマルチターゲティング

○森 智哉¹, 大塚 和摩¹, 竹内 祥人¹, 成田 雄大¹, 清水 広介^{1,2}, 松村 保広³, 奥 直人¹ (静岡県大薬,²浜松医大,³国立がん研セ 先端医療開発センター)

【目的】本研究では、がん細胞とともにがん組織に存在する間質細胞を同時に標的化（がんマルチターゲティング）する薬物キャリアとして、がん細胞及び間質細胞で高発現する組織因子（Tissue factor: TF）を標的とした抗 TF 抗体修飾リポソーム（TF Ab-Lip）を開発し、その有用性を検証した。

【方法】TF を高発現するマウス扁平上皮がん細胞 KLN205 と、マウス線維芽細胞 NIH3T3 に対する TF Ab-Lip の標的性について、蛍光標識リポソームを用いて定量的に解析した。続いて KLN205 担がんマウスを作製し、TF Ab-Lip を尾静脈内投与後のがん組織への集積について、PEG 修飾リポソーム（PEG-Lip）およびコントロール抗体修飾リポソーム（Cont Ab-Lip）と比較検討し、さらに組織内分布についても観察を行なった。最後にドキシソルピシン内封 TF Ab-Lip（TF Ab-LipDOX）を作製し、KLN205 担がんマウスに対するがん治療効果を検討した。

【結果・考察】KLN205 細胞及び NIH3T3 細胞に対するリポソームの親和性を検討した結果、TF Ab-Lip は PEG-Lip や Cont Ab-Lip に比べ、両細胞に高い親和性を示すことが明らかとなった。KLN205 担がんマウスの固形がんへの TF Ab-Lip の集積は、対照リポソームと比較し、有意に高いことが明らかとなった。また間質細胞を免疫染色してリポソームの分布を観察したところ、TF Ab-Lip はがん細胞のみならず間質細胞にも集積していることが確認された。KLN205 担がんマウスに TF Ab-LipDOX を尾静脈内投与し、その後の腫瘍体積を経日的に測定したところ、TF Ab-LipDOX 投与群では対照群と比較して、高いがん抑制効果が確認された。以上の検討から、TF Ab-Lip は間質細胞を含むがん組織全体を標的とすることで効率的な薬物送達を可能とし、がん治療用製剤として有用であることが示唆された。