

21PO-am300

葉酸修飾メチル- β -シクロデキストリン / アダマンタン修飾ヒアルロン酸複合体の調製および大腸がん治療薬としての可能性評価

○東 大志^{1,2}, Khaled Mohamed ELAMIN², 本山 敬一², 小野寺 理沙子³,
有馬 英俊^{2,4} (¹熊本大院先導機構, ²熊本大院薬, ³熊本大薬, ⁴熊本大リーディング大学院 HIGO プログラム)

【目的】大腸がんは、我が国において罹患数が高く、治療に対する医薬品の貢献度も低いことから、効果的な治療薬の開発が切望されている。一方、我々は最近、メチル- β -シクロデキストリン (M- β -CyD) にがん標的リガンドである葉酸を修飾した葉酸修飾 M- β -CyD (FA-M- β -CyD) を調製し、これが葉酸受容体 (FR- α) 高発現大腸がん細胞選択的に抗がん活性を示すことを報告した。さらに、他のがん標的リガンドであるヒアルロン酸 (HA) にアダマンタン (Ad) を修飾した Ad-HA を調製し、M- β -CyD と複合体を形成させると、HA 受容体である CD44 高発現大腸がん細胞選択的に M- β -CyD が取込まれ、抗がん活性を誘導することを明らかにした。そこで本研究では、FA-M- β -CyD と Ad-HA の複合体を調製し、大腸がんに対する二重標的化抗がん剤の構築を行った。

【方法】ヒト大腸がん細胞株 HCT116 細胞 (FR- α (+), CD44 (+)) に対する、本複合体の細胞障害活性を WST-1 法により検討した。本複合体の細胞内取り込みおよび細胞内分布を、フローサイトメトリーおよび蛍光顕微鏡によりそれぞれ検討した。HCT116 細胞を移植した担がんマウスに、本複合体を静脈内投与後、腫瘍サイズを経時的に測定することにより、*in vivo* 抗がん活性を評価した。

【結果・考察】HCT116 細胞において、本複合体は FA-M- β -CyD よりも、有意に細胞内に取り込まれ、高い細胞障害活性を誘導した。また、その細胞障害活性の強さは、競合阻害剤である葉酸および HA の添加により減弱した。さらに、本複合体は、ミトファジーを誘導することが示唆された。本複合体の *in vivo* 抗がん活性は、FA-M- β -CyD よりも優れていた。以上の結果より、本複合体は、大腸がんに対する二重標的化抗がん剤として有用である可能性が示唆された。