

21PO-am296

受容体介在性エンドサイトーシスを利用したドキシソルビシンの pH 応答型プロドラッグの合成

○中村 徹也¹, 青木 涼兵¹, 大橋 弘貴¹, 小林 啓太郎¹, 高田 詩緒莉¹, 番匠谷 研吾¹, 金尾 義治¹, 田中 哲郎¹ (¹福山大薬)

【目的】ドキシソルビシン(DOX)を癌細胞へ選択的に送達させるため、癌細胞に好発しているトランスフェリン(TF)受容体を標的とした能動的ターゲティング製剤の開発を企画した。本研究では、TFをホーミングデバイスとした酸性環境に応答しDOXを放出する高分子プロドラッグの合成と評価を行った。

【方法】DOXにcis-アコニット酸を用い、ポリアミドアミンデンドリマー(PAMAM)との結合体(PAMAM-A-DOX)を合成した。PAMAM-A-DOXにMaleimide-PEG-acidを作用させ、誘導體(M-PEG-PAMAM-A-DOX)とした。他方、TFに2-iminothiolaneを作用させ、TFのチオール誘導體(TF-SH)を合成した。TF-SHにM-PEG-PAMAM-A-DOXを反応させ、トランスフェリンとの結合体(TF-PEG-PAMAM-A-DOX)を合成した。結合体は電気泳動法により評価した。結合体のDOX含量はUVスペクトルを測定し、DOXの検量線から求めた。DOXの遊離放出性は緩衝溶液中でインキュベートし、遊離放出したDOXをHPLC法で測定した。制癌効果はHepG2細胞を用い、CCK-8を用いて評価した。HepG2細胞内への取り込みは共焦点レーザー顕微鏡を用いて検討した。

【結果および考察】PAMAMを高分子プロドラッグに組み込むことで、DOXを効率よく結合させることが可能となった。前駆体であるPAMAM-A-DOXからのDOXの放出にはpH応答性が認められた。高分子プロドラッグはHepG2細胞内に取り込まれ、殺細胞効果を示すことが示唆された。以上、PAMAMとPEGを介したDOXのTF結合型プロドラッグの合成が可能となった。