

## 論文要旨

### 高い腫瘍選択性を有する高分子化抗がん剤の開発に関する基礎的研究

薬物治療設計学講座 薬物動態学研究室

月川健士

がんの化学療法において、多くの低分子抗がん剤が用いられているが、それらは腫瘍選択性に乏しく、腫瘍組織だけでなく正常組織にも分布してしまう。その結果、例えば骨髄抑制などの重篤な副作用を招く場合がある。そこで、腫瘍組織への選択的な薬物送達に関して、**enhanced permeability and retention (EPR)** 効果に着目した。EPR 効果は、多くの固形腫瘍において普遍的に見られる現象であり、生体親和性を有する高分子（分子量として 4 万以上、サイズとして約 10 ~ 200 nm）が腫瘍組織に選択的に集積する現象である。高分子化抗がん剤では、その腫瘍選択性や効果を高める手法はそれぞれ異なる。本研究では種々の高分子化抗がん剤を作製し、腫瘍選択性や抗腫瘍効果に関する検討を行った。以下に得られた知見を要約する。

1. 高分子化抗がん剤からの抗がん剤放出性と細胞取り込みおよび抗腫瘍効果に関する検討を行った。ポリエチレングリコール (PEG) を結合させた PEG 化亜鉛プロトポルフィリン (PEG-ZnPP) は、水溶液中で自発的に会合体を形成することで高分子化抗がん剤となり、EPR 効果によって腫瘍に集積する。ところが、PEG 化によって細胞内取り込みが阻害されてしまうことも見出されている (PEG ジレンマ)。そこで、PEG 鎖結合部にエステル結合 (es) あるいはエーテル結合 (et) を持つ PEG-ZnPP (esPEG-ZnPP と etPEG-ZnPP) を用いて、PEG 鎖切断性、細胞内取り込み、抗腫瘍効果について検討した。マウス腫瘍組織のホモジネート上清を用いて、PEG 鎖切断性を調べたところ、esPEG-ZnPP の PEG 鎖は腫瘍内プロテアーゼによって切断され、PEG 鎖切断物が生成されることが示唆された。一方、etPEG-ZnPP では PEG 鎖の脱離は起こらなかった。次いで、細胞内取り込みや細胞毒性を検討したところ、PEG 鎖切断性を有する esPEG-ZnPP が etPEG-ZnPP より優れた効果を示すことが判明した。また、マウス肉腫 (S-180) 担がんマウスに静脈投与すると、esPEG-ZnPP では腫瘍組織で PEG 鎖切断物が生成され、etPEG-ZnPP より高い抗腫瘍効果を示した。加えて、ほとんどの正常組織では esPEG-ZnPP の分布や PEG 鎖切断物の生成は少なかった。以上の結果から、エステル結合を利用することにより、PEG ジレンマの解決や腫瘍選択性につながることを示唆された。

2. アントラサイクリン系抗がん剤ピラルビシン (THP) を用いて、高分子化抗がん剤と元の低分子抗がん剤 (THP) の体内動態、抗腫瘍効果の比較検討を行った。この THP は、ド

キソルビンシンより細胞への取り込み速度や抗腫瘍活性が優れていることが知られているが、ドキシソルビンシンやその他の低分子抗がん剤と同様に腫瘍選択性が低い。そこで、アルブミン結合能を有する両親媒性ポリマーのスチレンマレイン酸コポリマー (SMA) を用いて、THP を SMA に共有結合させた SMA-THP conjugate を合成し、体内動態や抗腫瘍効果などの検討を行った。SMA-THP conjugate は会合体やアルブミン結合体を形成し、高分子として挙動できることが示唆され、S-180 担がんマウスを用いて体内動態を評価すると、元の THP より血中滞留性が向上し (AUC : 24.5 倍)、EPR 効果による高い腫瘍集積性 (8.4 倍) が得られることが分かった。また SMA-THP conjugate は、腫瘍組織内には長時間滞留したが、肝臓や脾臓などの正常組織からは消失が速かった。この SMA-THP conjugate をマウス大腸がん (colon 26) 担がんマウスに静脈投与すると、体重減少などの副作用を示さず、抗腫瘍効果を発揮し、さらに肺転移巣の減少も見られた。以上の結果より、SMA-THP conjugate は高い腫瘍選択性を有し、副作用の少ない高分子化抗がん剤になりうると期待できる。

3. 分子量の異なる高分子化抗がん剤の体内動態や抗腫瘍効果などの比較検討を行った。我々の研究グループではこれまでに、THP をポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド (PHPMA) に結合させた平均分子量 4 万 (40 kDa) の 40P-THP に比べ、平均分子量 40 万 (400 kDa) の 400P-THP の方が、腫瘍集積性や抗腫瘍効果において優れていることを報告しているが、毒性も高く、治療の際体重減少が見られた。そこで、低毒性かつ高い抗腫瘍効果を発揮する P-THP 開発のため、平均分子量 9 万 (90 kDa) の 90P-THP を作製したところ、400P-THP より低毒性であることが確認されたため、40P-THP と体内動態や抗腫瘍効果などを比較検討した。S-180 担がんマウスに静脈投与すると、血中滞留性が向上していること (AUC : 1.7 倍) が分かり、腫瘍集積性の向上も見られた。投与から 24 時間後以降では、40P-THP の 2.5 倍以上の濃度で腫瘍組織に集積していた。抗腫瘍効果も 90P-THP の方が優れており、投与群の 80% のマウスで腫瘍が消失し、150 日以上再発は見られなかった。本検討で用いた 5 mg/kg (THP 当量) では、体重減少などの明らかな副作用は見られなかった。以上の結果より、90P-THP はより優れた腫瘍選択性と抗腫瘍活性を有する高分子化抗がん剤になりうると期待できる。

以上のように、種々の高分子化抗がん剤において、EPR 効果や腫瘍環境を生かした高い腫瘍選択性、副作用の低減や抗腫瘍効果などの向上が確認された。高分子化抗がん剤を用いるがん治療においては、まず高い腫瘍選択性を有する高分子化抗がん剤の開発が必要不可欠である。そのうえで、副作用のない低用量での頻回投与や、複数の高分子化抗がん剤の併用、あるいは EPR 効果増強法との併用なども検討していくことで、有効かつ安全ながん治療法につながることを期待される。本研究において高分子化抗がん剤の腫瘍選択性および抗腫瘍活性などについて得られた基礎的知見は、高い腫瘍選択性を有する高分子化抗がん剤の開発への一助になるものと考えられる。