

卵巣がんに対する pH 応答性 Epirubicin 内包 micelle 製剤の薬効及び毒性の評価

2011年3月修了 先端生命科学専攻 がん先端生命科学分野

47-096316 今野 まつみ

指導教官：松村保広 准教授

キーワード：micelle・DDS・卵巣がん

【背景・目的】

卵巣がんは、初期には自覚症状が乏しく、有効な検診法も確立していない為、早期発見が困難ながん種である。従って進行期がんで発見される割合が高く、外科的切除による根治が難しい。卵巣がんは化学療法が奏効する症例が多い腫瘍であり、根治が見込めない症例の多くは化学療法の対象となる。その場合、患者は一生抗がん剤と付き合っていくことになる。患者ができるだけつらい思いをせずに最期まで安心して治療が行えるよう、治療効果のみでなく副作用にも焦点を当てた薬剤の開発が必要であると考えられる。

NC6300 は Drug Delivery System (DDS) 製剤であり、pH 応答性 Epirubicin 内包 micelle 製剤である。本剤は治療効果と副作用の両面を考慮に入れた薬剤として有用ではないかと考えた。DDS とは薬物を選択的にがん組織内に到達させることで、副作用を抑えて効果的に薬効を発揮させようとする薬剤送達技術のことである。DDS の選択的腫瘍集積性のメカニズムとして Enhanced permeability and retention (EPR) 効果が挙げられる。これは、正常組織と腫瘍組織の脈管構造の違いに基づいて高分子物質が腫瘍特異的に漏出し、長時間蓄積する機序のことである (図 1)。EPR 効果により NC6300 は、腫瘍組織に高濃度に集積し、かつ正常組織に分布する抗がん剤の濃度を減らすことができると考える。また NC6300 は pH 応答性 micelle という性質を有しており、細胞内リソソーム中の酸性 pH により抗がん剤と重合体の結合が切れて、抗腫瘍効果を発揮することが予想される。また血中の pH では分解しにくく、血中滞留時間の延長が期待できる。このような性質を持つ NC6300 を治療に用いるメリットとして、血中滞留性の向上、抗腫瘍効果の増強、副作用の軽減が挙げられる。以上の背景より、本研究では、新規製剤として DDS 製剤である NC6300 の卵巣がんに対する治療効果及び毒性の評価を行うこととした。

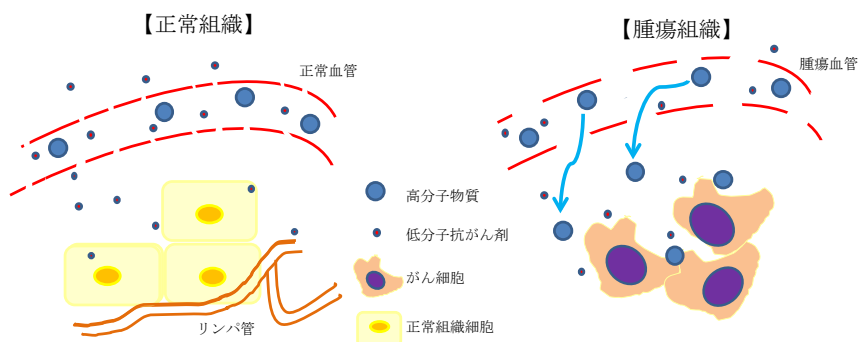


図 1. EPR 効果の概念図

低分子物質は、非選択的に血管から正常組織及び腫瘍組織に漏れ出す。一方高分子物質は、正常組織では血管構造が密で間隙が小さく組織へ漏出しにくい。漏出したとしてもリンパ管により回収される。一方固形腫瘍組織では、腫瘍血管構造が正常血管に比べて疎である為に著しい血管透過性の亢進が起こっている。また、血管の増生に見合ったリンパ回収系の増生が少ない。従って正常血管では血管外に漏出しにくい高分子物質であっても、腫瘍血管からは漏出しやすく、一旦腫瘍組織に漏出した高分子物質はその場に滞留しやすい。

【方法及び結果】

NC6300 及び Epirubicin を投与したマウス中の薬物動態学を HPLC にて測定した。その結果、EPR 効果にて NC6300 は Epirubicin に比べ有意に選択的腫瘍集積性が認められ、また心筋へは逆に NC6300 の集積が低かった。

NC6300 の抗がん作用を検討する為に、ES-2 皮下移植マウスモデルを用いて治療実験を行った。その結果、治療開始後 27 日目と 30 日目で同等量 (10 mg/kg) 投与した Epirubicin 群と NC6300 群を比較すると、NC6300 群の方が有意に抗腫瘍効果を示した (day27:P = 0.0235, day30 : P = 0.0192, NC6300 10 mg/kg vs Epirubicin 10 mg/kg, Student's *t*-test, 図 2.)。

また、NC6300 による心機能への影響を検討する為に、Epirubicin 投与群, NC6300 投与群, Doxorubicin 投与群、及び PBS 投与群の心毒性評価を心エコーにて行った。心エコーを用いて Ejection Fraction (%EF) を測定し、左心室収縮能を評価した (図 3.)。その結果、NC6300 群と Epirubicin 群を比較すると、NC6300 群は Epirubicin 群と比べて有意に EF 値の減少が小さく、心筋収縮能が保持されていた。

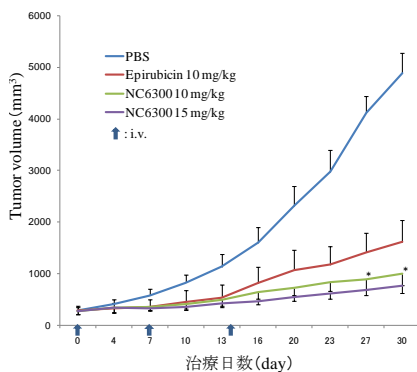


図 2. 腫瘍体積の変化

ES-2細胞株 3×10^6 cells/100 μ l を皮下移植した皮下腫瘍マウスモデルに、NC6300 10 mg/kg/300 μ l, 15 mg/kg/300 μ l, Epirubicin 10 mg/kg/300 μ l, PBS 300 μ l を Day 0, 7, 14 で i.v. にて投与した。腫瘍体積は週2回測定した。
*: p<0.05 (mean \pm SD ; vs Epirubicin 10 mg/kg, Student's *t*-test)
n=5

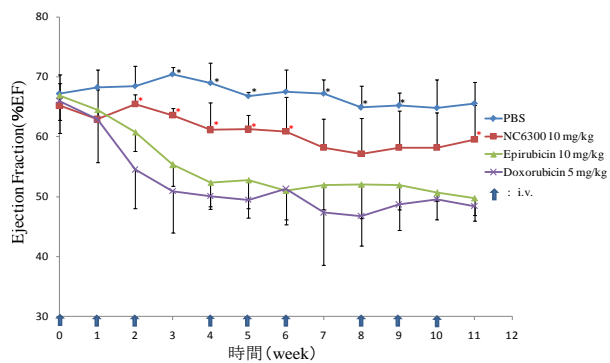


図 3. 左心室収縮能評価

5週齢C57BL マウスに Epirubicin 10 mg/kg, NC6300 10 mg/kg, Doxorubicin 5 mg/kg、及び PBS を i.v. にて投与し、心エコー測定を行った。乳頭筋レベルで切断した M-mode 画像にて左室駆出率を測定した。週1回投与を3週連続で行い1週間の休薬期間を設けた。薬剤投与後11週まで測定を行い、計9回投与した。
*: p<0.05 (mean \pm SD ; vs NC6300, Student's *t*-test),
*: p<0.05 (mean \pm SD ; vs Epirubicin, Student's *t*-test), n=5

【考察・結論】

NC6300 は Epirubicin よりも抗腫瘍効果が優れており、かつ心毒性が軽減した。この結果から、NC6300 の臨床評価を行うべきであると考えられる。今後 pH 応答性のない Epirubicin 内包 micelle 製剤との抗腫瘍効果や副作用の程度の比較実験を行うことで、細胞内環境に反応する pH 応答性 micelle 製剤 NC6300 の有用性がより示せるのではないかと考える。