抗がん剤の骨標的化による 骨転移治療を目指した骨標的型 DDS の開発

神戸薬科大学
製剤学研究室

山下修吾

Development of bone-targeting drug delivery system for the delivery of anticancer drugs and treatment of bone metastasis

Shugo Yamashita

Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University

プロフィール

大阪府出身。2014年3月に京都薬科大学を卒業後、同大学大学院薬学研究科(薬剤学分野：山本 昌教授主宰)へ進学し、2018年3月修了。「カルボン酸修飾に基づく骨ターゲティング型 DDS 開発とパクリタキセルによる骨転移治療への展開」において博士(薬学)を取得。2018年4月に神戸薬科大学製剤学研究室(坂根稔康教授主宰)の博士研究員として赴任し、現在に至る。

現在の主な研究テーマは、骨指向性キャリアを利用した FGF23 発現抑制システムの開発および腎線維化治療戦略の確立であり、今回紹介する骨ターゲティングシステムを基盤に慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常疾患治療に関する研究を行っている。

趣味は美術館巡りとロードバイク。学生時代、ワインバーでアルバイトをしていた影響でワインが好きになり、将来、自宅にワインセラーを建設するのが夢です。

受賞歴：第63回日本薬学会近畿支部総会大会学生ポスター賞、日本薬剤学会第31年会最優秀発表者賞、日本薬剤学会第33年会最優秀発表者賞

(やました しゅうご)

1. はじめに

骨は肺・肝臓に匹敵するがん転移好発臓器であり、骨転移は日常生活動作障害の強い骨関連事象を併発し、がん患者の死期を早めることから、その抑制法の開発が切望される。しかしながら、骨は他臓器と比較して血流量が乏しく、血液-骨髄関門により血管腔側から骨基質側への物質の移動が制限されているなど、薬物が移行しにくい組織構造を有するため、抗がん剤の骨移行性は不十分であり、骨へ抗がん剤などの薬物を効率的に送達可能なドラッグデリバリーシステム(DDS)の構築による新規治療法の開発が切望される。

効率的な骨標的型 DDS の構築には、前述した組織学的障壁を考慮した体内動態に基づく合理的な骨標的型薬物キャリアの製剤設計が必要である。筆者らはこれまでに、効率的に抗がん剤を骨へ送達可能な DDS の構築による骨転移治療の開発を目指して、アレンドロネートまたはカルボン酸修飾による薬物キャリアの骨標的化について、物性ならびに体内動態の観点から系統的な評価を行ってきた。さらに、得られた情報に基づき骨標的型薬物キャリアの骨転移治療への応用を試みている。本稿では、その研究の一部をご紹介します。

2. アレンドロネート修飾による 骨標的化樹状高分子の開発

筆者らはメトトレキサート(MTX)の骨標的化による効率的な骨転移抑制を試みている。すなわち、骨標的型キャリアとして高い骨親和性を示すアレンドロネート(ALN)およびポリエチレングリコール(PEG)をポリアミドアミン dendrimer (PAMAM) に修飾した骨標的化樹状高分子、PEG-PAMAM-ALN を開発し、MTX の骨標的化について検討した。その結果、PEG-PAMAM-ALN に担持された MTX は、MTX 単独と比較して18倍高い骨移行性を示し、ALN 修飾を利用した骨標的型キャリアを用いることで MTX の骨移行性を改善することに成功した¹⁾。しかしながら、ALN 修飾は肝臓など標的部以外での分布も促進され骨選択性に課題があることに加え、ALN 本来の有する顎骨壊死などの副作用を惹起する恐れがあり、より有効かつ安全な骨標的化素子の開発が必要であると考えられた。

3. カルボン酸修飾を利用した 樹状高分子の骨標的化

一方、生体内には骨親和性の高いタンパク質が存在し、カルボン酸の1種である酸性アミノ酸が、骨基質であるヒドロキシアパタイト(HAP)との親和性に寄与している。そこで筆者らは生体由来成分であ

図 骨ターゲティングシステムの概略図

るカルボン酸修飾を利用した新規骨標的型キャリアの設計を考案し、PAMAMの表面にアスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、コハク酸(Suc)、アコニット酸(Aco)を修飾した各種カルボン酸修飾体にPEG修飾を施したPAMAM誘導体を作製したのち、これらPAMAM誘導体のHAP親和性ならびに体内動態を明らかにすることで、最適な骨標的化素子を系統的に評価した。各種PAMAM誘導体のHAP親和性はAco>Suc>Asp>Glu修飾の順に高かった。各種PAMAM誘導体のマウス尾静脈内投与後の体内動態を評価したところ、骨取り込みクリアランスはHAPへの親和性が高いほど大きい値を示したが、全身クリアランスに占める骨取り込みクリアランスの割合はAsp修飾体が最も高かった。骨への移行率についてもAsp修飾体が最も高く、投与後

3時間で投与量の46%(下肢骨への移行率を全身骨へ換算した値)が骨に移行した²⁾。このように筆者らは、カルボン酸修飾PAMAMの物理化学的特性および体内動態を系統的に評価することで、カルボン酸の骨標的化素子としての機能性および有用性について明らかにした(図)。

4. アスパラギン酸修飾を利用した骨標的化リポソームの開発

筆者らは最近、汎用性に優れる骨ターゲティングシステムの開発を目指して、Asp修飾によるリポソームの開発を試みている。すなわち、Asp修飾脂質およびPEG修飾脂質を用いた骨標的化リポソーム(PEG-Asp-Lipo)にパクリタキセル(PTX)を封入したPEG-Asp-Lipo(PTX)の骨移行性および治療効果について評価した。¹⁴Cで標識されたPTXを封入したPEG-Lipo(¹⁴C-

PTX)およびPEG-Asp-Lipo(¹⁴C-PTX)をマウス尾静脈内投与したところPEG-Asp-Lipo(¹⁴C-PTX)の骨移行率は投与後6時間でPEG-Lipo(¹⁴C-PTX)と比較して4倍高い骨移行性を示し、PEG-Asp-LipoはPTXを骨へ効率よく送達可能な薬物キャリアであることが明らかとなった。さらに骨転移モデルマウスに対するPEG-Asp-Lipo(PTX)の治療効果を評価したところ、PEG-Asp-Lipo(PTX)の投与により骨転移が顕著に抑制され、骨転移治療におけるPEG-Asp-Lipo(PTX)の有用性が示された³⁾。

5. おわりに

本研究では骨標的化効率に優れる薬物キャリアの設計開発に成功し、これら薬物キャリアを利用した抗がん剤の骨標的化により骨転移が抑制可能であることが示された。本研究は骨への薬物送達および骨転移治療に対して有用な方法論が提唱でき、骨疾患治療に大きく貢献できる研究と考えられる。

以上の研究は、大学院生として京都薬科大学薬剤学分野で実施したものである。おわりに望み、本研究の遂行にあたり、終始御懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました京都薬科大学 山本 昌教授、坂根稔康准教授(現神戸薬科大学製剤学研究室 教授)、勝見英正准教授に衷心より深甚なる謝意を表します。

文献

- 1) Yamashita S., et al., *J. Drug Target.*, 26, 818-828 (2018)
- 2) Yamashita S., et al., *J. Control. Release*, 262, 10-17 (2017)
- 3) Yamashita S., et al., *Biomaterials*, 154, 74-85 (2018)