高分子化抗癌剤による腫瘍ターゲティング

樹淵 紀子

Noriko MASUBUCHI

現在開発されている数多くの抗癌剤は癌細胞に対して高い細胞毒性を示すが、そのほとんどは選択性に乏しく、正常細胞への毒性が深刻な問題となっている。薬物治療の最適化を目指す観点から、腫瘍ターゲティングを実現させるための DDS の構築が必要であり、薬物の体内動態を制御する優れた機能を有する薬物キャリアの研究開発が進められている。その中でも高分子物質はその物理化学的性質と腫瘍あるいは正常組織の生理学的特性を利用することにより、薬物の腫瘍組織へのターゲティングを可能にし、薬物キャリアとしての効果を発揮している。

高分子化抗癌剤では薬剤消失の主要因となる尿排泄と肝や脾などの細網内皮系組織への移行を回避するようにキャリアを設計することが重要であり、薬剤の血中安定性および滞留性、さらには腫瘍集積性を高めることが必要である。血中滞留性の改善として盛んに行われているのは、ポリエチレングリコール(PEG)やデキストラン

などの生体適合性の高い高分子キャリアで化学修飾するアプローチである。キサンチンオキシダーゼ(XO)はその基質との反応において生成する活性酸素により抗癌作用を示すが、血管内皮との高い親和性とそれに伴う重篤な副作用が原因で、単独では抗癌剤として用いられていない。しかしながら、PEGの修飾により毒性は軽減され、また、 ^{125}I -PEG-XO投与では ^{125}I -XO単独投与に比べて腫瘍集積性が2.8倍に上昇した¹⁾。一方、血液を除く正常組織では放射能の有意な上昇は認められなかった。さらに投与後の各臓器のXO酵素活性はPEG-XO投与後の腫瘍中で肝・腎・脾に比べて有意に高く、またその活性は持続した。PEG-XOを投与して腫瘍に分布した後、XOの基質であるhypoxanthineを投与すると腫瘍内で酵素反応が起こり、腫瘍の増殖が抑えられ、また体重減少も認められなかった。したがって、PEGの修飾により腫瘍組織への効率的なターゲティングが可能となり、今後の臨床応用が期待されている。

一般的に、抗癌剤は高分子化することにより容易に腫瘍組織に集積する、と考えられているが、実際には高分子が腫瘍に到達するには数々の障壁があり、また、腫瘍組織に到達しても薬効を発揮する薬物本体がキャリアから遊離する能力は癌種により異なる場合が多く、理想的な腫瘍ターゲティングの実現には幾多の困難がある。臨床第2相試験が実施されているPK1(合成ポリマーHPMAをキャリアとするドキシソルビシンの複合体; HPMA-GFLG-ドキシソルビシン)の担癌マウスにおける組織分布やドキシソルビシンの遊離率が2種の大腸癌モデル(MAC15AとMAC26)で評価され、癌種により異なる結果が得られたと報告されている²⁾。腫瘍周辺の血管をEvans Blueにより染色したところ、MAC15AのほうがMAC26に比べて腫瘍血管の漏出性が顕著であることが示された。ドキシソルビシン単独投与に比べてPK1の腫瘍集積性は既に証明されているが、MAC15AとMAC26の担癌マウスにそれぞれPK1を投与したところ、MAC15A担癌マウスにおいて遊離したドキシソルビシンの腫瘍中最高濃度はMAC26におけるその7倍を示した。ドキシソルビシンの遊離に関与する細胞質内のライソゾーム酵素カテプシンB活性を測定したところ、それぞれの腫瘍中濃度と相関していた。腫瘍の種類により腫瘍血管の構造およびキャリアからの活性本体の遊離に関与する酵素量に差が認められ、それらが薬効を左右するという結果も得られており、臨床試験を展開する上で重要な知見となった。

さて、腫瘍組織は腫瘍細胞、血管と間質で構成されて

おり、腫瘍組織では血管の新生が特に活発であり、血管壁の透過性が正常細胞に比べて約3~10倍大きくなっている。したがって、正常血管では透過しにくい高分子物質が腫瘍組織では容易に漏出する。しかし、腫瘍組織にはリンパ系が発達していないので高分子物質が効率よく回収されず、間質圧の上昇が起こり、腫瘍内部では血管内圧と間質圧が等しくなる。血管内を流れている低分子は容易に拡散によって間質に出ていくが、高分子は主に高圧部から低圧部への対流で運ばれる。腫瘍組織では間質における内圧が非常に高いためにこれが高分子の腫瘍組織への移行の障壁になるという議論が展開されている。この解決法として、血液循環量を増やしたり、間質への移行速度を上げる工夫が試みられている。臨床でアンジオテンシンIIによる昇圧化学療法が適用されており、Nettiらは腫瘍組織の血管内圧と間質圧をモニターして両者が連動して変化することを証明した上で、アンジオテンシンIIの担癌マウスへのサイクル投与による昇圧を行ったところ、腫瘍特異抗体(^{125}I -CC49)の間質への取り込み速度が2倍に上昇することを数学的解析手法で立証した³⁾。また、無処理に比べて腫瘍組織濃度も40%上昇した。アンジオテンシンIIの投与により、腫瘍血流量が選択的に増加し、腫瘍血管内圧の増大により腫瘍血管外への物質移行が促進する。その結果、高分子化抗癌剤の腫瘍への集積性が高まることになる。モノクローナル抗体のようなアクティブターゲティングでも血管から組織間質への移動が必要であり、多くの場合この移動はパッシブと考えられているため、アクティブターゲティングの効率化を目指すにはパッシブなキャリアシステムの実現が不可欠といえる。したがって、今後ともより優れた薬物キャリアを有するDDS抗癌剤の研究開発を進めるとともに、効率的な腫瘍ターゲティングを実現するために生体側の生理学的特性を十分に生かした癌治療が望まれる。

文 献

- 1) Sawa T, Wu J, Akaike T and Maeda H.: Tumor-targeting chemotherapy by a xanthine oxidase-polymer conjugate that generates oxygen-free radicals in tumor tissue. *Cancer Res.* **60**: 666-671 (2000).
- 2) Loadman PM, Bibby MC, Double JA, Al-Shakhaw WM and Duncan R.: Pharmacokinetics of PK1 and doxorubicin in experimental colon tumor models with differing responses to PK1. *Clin Cancer Res.* **5**: 3682-3688 (1999).
- 3) Netti PA, Hamberg LM, Babich JW, Kierstead D, Graham W, Hunter GJ, Wolf GL, Fischman A, Boucher Y and Jain

RK.: Enhancement of fluid filtration across tumor vessels: Implication for delivery of macromolecules. *Proc Natl Acad Sci USA*. **96**: 3137-3142 (1999).

(第一製薬(株)代謝分析研究所)