高分子化制がん剤

加藤 喜規*・原 健*

Macromolecule—Anticancer Drug Conjugates.

Yoshinori KATO* and Takeshi HARA*

Preparation and biological activities of macromolecule—anticancer drug conjugates are reviewed under the following headlines: 1) introduction, 2) characteristics of macromolecular drugs, 3) biological activities of conjugates, 3.1) therapeutic effects enhanced by lysosomotropism, 3.2) therapeutic effects enhanced by slow release, 3.3) decreased side effects, 3.4) overcoming of drug resistance, 3.5) effects against metastasis, 3.6) targeting of drugs to tumors, 4) preparation of conjugates, 4.1) selection of macromolecules and drugs, 4.2) preparation and purification of conjugates, and 5) closing remarks.

1. はじめに

がん化学療法はがんの集学的療法の中で、外科、放射線療法とならび重要な働きを担うことが期待される。しかしながら、今日の制がん剤の薬効は、多くの場合未だ不十分であり、腫瘍に対し効果的、かつ選択的に働き、副作用の軽減された制がん剤の開発が待たれる。

制がん剤を開発する方法に、制がん活性物質を元にして、その化学構造を修飾することにより、欠点を除いたり望ましい性質を賦与したりして、新薬に仕上げる方法がある。本稿では、低分子制がん剤を、それ自体は薬物活性のない高分子担体に結合して高分子化することにより、新しい機能を持った制がん剤を開発する試みについて述べる。こうした高分子化制がん剤の創製も広義には、化学修飾による新薬へのアプローチの一つと言える。

本稿でとりあげる高分子化制がん剤では、担体に結合される低分子制がん剤は、その細胞毒性によりがん細胞の増殖を阻止する物質に限定した。その理由は、今日の細胞毒制がん剤は、一般に、不都合な薬物動態のために充分効果を発揮できなかったり、副作用による用量制限のためにがん細胞破壊の目的を十分に果し得ず、これらの点の改善をめざして高分子化が活発に検討されているためである。一方、高分子担体については、合成および天

然高分子の内、水溶性の物質に限定した。従って本稿で扱う高分子化制がん剤は、全体として水溶性であり、注射によって投与される。なお、近年、がん細胞の表面抗原に特異的に結合する抗体を作製し、制がん活性物質を抗体蛋白質に結合して、がん細胞に対する選択性を向上させる研究がなされている。紙面の都合上、この方面については、次の機会に一括して述べる。

高分子化制がん剤分野の他の総説¹⁻⁵⁾も参照されたい。

2. 高分子化薬物の特徴

高分子担体と結合し高分子化された薬物が体内に投与された場合、ターゲット細胞に到達するまでの薬物動態は、元の低分子薬物に比べて非常に異なると考えられる。一般に、低分子物質に比し、高分子は体内の保持が良い。高分子に結合している間は、薬物は体内の分解酵素から保護される。高分子担体—薬物複合体より、担体—薬物間結合が化学的に、あるいは酵素的に切断されることや、担体が代謝分解 (biodegradation) されることにより、薬物は放出 (徐放) される。薬物の放出は細胞外 (血中や細胞外液中) で起る場合と、細胞に高分子化薬物のままとり込まれた後で起る場合とがあり、それらのいずれであるかによって薬効に差がみられる。薬物の体内分布も、担体高分子の性質に依存するので、低分子薬物の場合と変えることができる。

高分子薬物の細胞への侵入は、低分子薬物における拡散侵入や能動輸送とは異なり、一般には細胞膜の運動を伴う endocytosis による。すなわち、高分子—薬物複合

* 帝人 (株) 生物医学研究所 ()

* Teijin Institute for Biomedical Research ()

体が endocytosis により小胞として細胞内にとり込まれた後、小胞のリソゾームとの融合、リソゾームの酸性またはリソゾーム酵素の作用による低分子薬物の遊離、薬物の細胞質内への放出という過程をへて、薬物は細胞質内に到達する(図1)⁹⁾。この侵入機構の違いが細胞の薬剤感受性に影響をおよぼす。

Fig. 1

さらに、高分子物質には、その化学構造の選択・修飾により広範な物理化学的、生物学的性質(溶解性、イオン性、組織特異性、薬物との結合手の種類と性質、分解性など)を持たせることができる。そして、その性質を保持したまま、予め選択した方法で低分子薬物を結合することができる。一方、薬物の側からみれば、担体高分子の性質を変換することにより、薬物本来の活性を余り損うことなく、薬効発現をコントロールすることができる。その点で、低分子の場合よりも分子設計がやり易いと言える。

以下、低分子制がん剤を高分子化した場合に得られる機能・効果について述べる。

3. 高分子化制がん剤の機能・効果

3.1. リソゾーム指向性による治療効果の増強

2. で述べたように、高分子薬物は endocytosis により細胞内にとり込まれ、リソゾームに到達する(リソゾーム指向性, lysosomotropism)。多くのがん細胞では endocytosis の作用が上昇している、という *in vitro* での観察をもとに、制がん剤を高分子担体に結合させることにより、リソゾーム指向性を賦与し、薬剤のがん細胞選択性を向上させ、治療効果を増強させようとする試みがある。リソゾームにおいて活性薬物が放出される時は、薬物自体はリソゾームの酸性条件やリソゾーム酵素に対し安定でなければならない。Trouet ら⁷⁾はダウノマイシン(DM)

が DNA に安定にインターカレート (intercalate) することを利用して、DNA-DM 複合体を作製し、この複合体がリソゾーム指向性であることを示した。すなわち、リソゾーム酵素により DNA 鎖が切断され DM が放出されることは、*in vitro* で DNA-DM の抗菌力は微弱だが、リソゾーム酵素を加えると DM に近い活性を現わすことで示された。各種のヒトがん細胞に対しては、複合体は DM に近い活性を示した。けい光顕微鏡下で、薬剤はまず細胞内の顆粒に局在し、やがて細胞質内に拡散することが観察された。DNA-DM は、マウスに対する毒性が DM に比べて低く (ip 投与, LD₅₀ 値で 2~3 倍)、担がんマウスの治療では (L1210/DBA 2 マウス, ip-ip, ip-iv, iv-iv), 毒性低下により高用量の投与が可能になり、長期延命をもたらした。

DNA と制がん剤の複合体は、アドリマイシン(AM)⁸⁾ やアクチノマイシン D (Act D)⁹⁾ についても検討された。DNA-DM, DNA-AM の詳しい体内動態が調べられ^{10,11)} 数百人の患者に臨床使用された結果、薬効は保持されつつ毒性が軽減される傾向が認められた^{12,13)}。

リソゾーム指向性を利用して有効な高分子薬を開発するには、高分子担体と薬物との結合(架橋)として、血中では安定であるがリソゾーム酵素の作用によって開裂される結合(架橋)を用いる必要がある。Trouet らはそのような架橋としてトリペプチド LeuAlaLeu, テトラペプチド AlaLeuAlaLeu を見出し、サクシニル化ウシ血清アルブミン (BSA)-DM 複合体に使用した¹⁴⁾。複合体にリソゾーム酵素を作用させると、架橋が AlaLeuAlaLeu (5), LeuAlaLeu (4) の場合、それぞれ 75%, 60% の DM が 10 時間で放出されたが、AlaLeu (3), Leu (2), およびペプチドを含まない場合 (1) は、DM の放出は 8% 以下であった。複合体 4, 5 を 95% 子牛血清中 24 時間処理しても DM の放出は最大 25% であり、複合体は血中では DM を放出しないことが示唆された。複合体による担がんマウスの治療効果 (L1210/DBA/2 マウス, ip-ip) は、架橋のリソゾーム酵素による分解しやすさとよく一致し、DM に比べて 1, 2, 3 は改善をみせなかったが、4, 5 は飛躍的な延命をもたらした。サクシニル化しない BSA を担体に用いた複合体は、大きい治療効果を示さず、Trouet らは、BSA のサクシニル化は L1210 細胞の endocytosis を促進する作用をもっている。

3.2. 徐放による薬効の増強 薬剤分子を高分子担体から長時間にわたって遊離(徐放)させることは、その作用が時間依存性であるにもかかわらず、遊離薬剤のまま用いた場合には代謝や排泄が早く、充分な血中濃度

が必要な時間だけ得られにくい薬剤について、その薬効を増強させる上で特に有効である。著者ら^{15,16)}はポリ-L-グルタミン酸 (PLGA) のカルボキシル基を混合酸無水物とし、1-β-D-アラビノフラノシルシトシン (ara-C) を作用して、PLGA-ara-C 複合体 (6) を得た。また、ara-C について2-アミノエタノールを作用して、ポリマー部をポリ-L-ヒドロキシエチルグルタミン (PHEG) とした [PHEG-ara-C (7)]。担がんマウスの治療 (L1210/CD 2F₁ マウス, ip-ip) において、単回投与では ara-C が 400 mg/kg の投与で ILS 25 % であるのに対し、PLGA-ara-C, PHEG-ara-C では 50 mg/kg の投与で、それぞれ 82 %, 170 % であり、活性が向上し

た。5回連続投与でも、ara-C は1回量 400 mg/kg で ILS 119 % であるが、PHEG-ara-C は 3.5 mg/kg で 113 % をもたらし、約 100 倍の活性の増強を示した。PLGA-ara-C, PHEG-ara-C の培養 L 1210 細胞に対する活性は、ara-C の約 1/10 に減少しており、また、PLGA, PHEG には治療効果は認められなかったことにより、複合体の高い活性は ara-C の薬物動態の改善によるものと考えられる。すなわち、高分子化に伴い体内保持が良くなり、cytidine deaminase による不活化が防がれ、かつ徐放により長時間濃度が保たれるなど、ara-C の欠陥が改善され、その作用発現に都合の良い体内動態が得られたのであろう。PLGA 複合体と PHEG 複合体での

治療効果の差は、担体高分子の選択の重要性を示している。

3.3. 毒性の軽減による治療効果の向上 薬剤を高分子担体に結合すると薬剤の毒性が軽減し、遊離の薬剤では毒性が発現する高用量の投与が可能となり、より大きな薬効が得られる場合がある。毒性低下の理由としては、高分子との複合体が薬剤の masked 体であり、それが薬剤徐放の depot として働くか、結合体のまま endocytosis によりがん細胞にとり込まれるが、その際に少なくとも元の薬剤よりは選択的にがん細胞に作用すること、あるいは、高分子化により薬剤の体内分布が変り、副作用に結びつきやすい臓器への分布が減少したことなどによるのであろう。Kojima ら¹⁷⁾、Hashida ら¹⁸⁾ は臭化シアンで活性化したデキストラン (dex) に、 ϵ -アミノカプロン酸を作用してカルボキシル基を導入し、これにマイトマイシン C (MMC) を水溶性カルボジイミドで反応せしめて、dex-MMC 複合体 (8) を得た。複合体はマウスの Ehrlich 腹水がん (EAC) (ip-ip)、B 16 メラノーマ (ip-ip) に対し、MMC 相当各々 10 および 8 mg/kg で遊離 MMC の至適用量 5 mg/kg で得られる延命効果 (T/C EAC, 197; B 16, 169 %) を凌駕する抗腫瘍効果 (T/C EAC, >192; B 16, >284 %) を示した。これは MMC の徐放に基づくと考えられた。

同様に、高分子との結合で、最大治療効果が得られる至適用量は元の薬剤より高くなるが、治療効果が増大する例に、dex-DM 複合体 (9)^{19,20)} ならびにポリ-L-アスパラギン酸 (PLAA)-DM 複合体 (10)²¹⁾ がある。dex-DM は、過ヨウ素酸で部分分解したデキストランに DM を作用し、得られる縮合体を NaBH_4 で還元して作製する。 NaBH_4 は DM のクロモホアをも還元するので、量を制限して用いるが、得られる還元体の構造は単純ではないと考えられる。dex-DM のマウスに対する急性毒性は DM 相当 LD_{50} 値 (iv) で DM の 2.7 倍と減少しており、担がんマウスの実験系 [YAC リンパ腫移植 A/J マウス, ip-iv] で、遊離 DM の至適用量 300 μg /マウス (治癒率 40 %) を越えて投与でき、複合体の DM 相当至適用量 500 μg /マウスで治癒率は 80 % に上昇した。複合体では治療係数 ($\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$) も遊離の DM の 1.9 より 3.5 に改善された。また、DM の用量制限性の副作用である心筋および骨髄に対する毒性が、複合体では軽減されていることを示すデータも得られている。

PLAA-DM は 14-ブromo DM を PLAA のカルボキシル基に反応せしめ、エステル結合により DM を結合させて作製される。従って、エステル結合が加水分解されて放出される薬剤は、元の DM ではなくアドリアマ

イシン (AM) となる。複合体の BDF_1 マウスに対する急性毒性は、DM (AM) 相当 LD_{10} 値 (ip) で DM の 8 倍、AM の 3 倍であり、担がんマウスの治療実験 (P 388 白血病/ BDF_1 マウス, ip-ip, iv-iv; Gross 白血病/C 3 H/He マウス, iv-iv; MS-2 固型肉腫/BALB/c マウス, im-iv) において至適用量は、結合体の方が高いが、得られる治療効果は $\text{PLAA-DM} > \text{AM} > \text{DM}$ であった。

3.4. 耐性克服 高分子薬物の細胞への侵入機構は低分子薬物とは異なることをすでに述べた。したがってがん細胞の薬剤耐性が薬物の膜輸送の欠陥に起因している場合には、薬物を高分子担体に結合させることにより耐性を克服し得る可能性がある。Ryser と Shen²²⁻²⁴⁾ は水溶性カルボジイミドを用いて作製した複合体ポリ-L-リジン [poly-(L-Lys)]-メトトレキサート (MTX) (11) のハムスター卵巣細胞株 CHO WTT と、膜輸送障害により MTX 耐性である変異株へのとり込みと活性を調べた。変異株では複合体とすることにより MTX のとり込みが 200 倍促進され、細胞増殖阻害活性は 100 倍上昇し、複合体は元の MTX が親株に対して示すのと同程度の活性を示した。なお作用機構との関係で興味深いのは、poly-(D-Lys)-MTX では MTX のとり込み促進はみられても細胞毒性は観察されなかった。poly-L-Lys と異なり、poly-D-Lys はリゾーム中で分解されないためと考えられた。

Chu ら²⁵⁾ はカルボジイミド法により作製した BSA-MTX 複合体 (12) について、マウス白血病 L1210 の輸送障害による耐性株に対する細胞毒性を調べた。この場合には、poly-L-Lys の場合とは異なり、複合体化による活性の上昇はみられず、逆に活性は減少したが、親株に対する活性の減少に較べればその減少の程度は小さく、複合体では親株と耐性株に対する MTX の活性の差は 2 倍程度に縮小した。*in vivo* 抗腫瘍性試験 (ip-ip) において、遊離の MTX が耐性 L1210 に対して効果を示さない用量で、複合体は親株、耐性株いずれに対しても、遊離 MTX が親株に対して示すのと同程度の延命効果を示した。このように BSA-MTX が耐性株に対しても *in vivo* でかなりの抗腫瘍効果を発現し得るのは、複合体が遊離薬剤とは異なり、かつ耐性とは無関係な機構により細胞内にとり込まれることのほか、複合体の細胞内外での寿命が長いことも寄与していると考えられる。

3.5. 転移抑制 がん細胞の性質の特徴に浸潤と転移がある。原発巣のがん細胞は周囲の組織に浸潤し血管やリンパ管に入り、これらの脈管を通過して遠隔臓器に運ばれそこで定着し新しい転移巣を形成する。

Chu と Whiteley²⁶⁾ は、BSA-MTX を用いると MTX

11

14, R = NCS

17

12, R = BSA

13, R = Con A

15, R = Con A

16, R = TSH

の血中濃度を長期にわたって高く保つことができる²⁷⁾ことから、BSA-MTX はがんの血行性転移の抑制に有効である可能性があると考え、ルイス肺がんの肺転移測定系(sc-ip)で複合体の効果を調べた。腫瘍移植翌日に1回投与した場合、MTX相当で10mg/kgのBSA-MTXは遊離MTX 20 mg/kg以上に転移を抑制した。

一般に、高分子蛋白や親油性物質は血液から組織液に流出すると、その後直接毛細血管に入ることはなく、一たんリンパ系により回収された後血液に戻ることが知られている²⁸⁾。従って、このようなリンパ指向性を高分子物質-抗がん剤複合体が持つならば、リンパ行性がん転移に対して抑制効果が期待される。

Maedaら^{29,30)}は、蛋白性抗がん剤物質ネオカルチノスタチン(NCS)を、一部酸無水物構造を有するスチレン・マレイン酸共重合体(SMA)と反応させ、得られた複合体SMANCS(14)がラットAH109A腫瘍のリン

パ行性転移に抑制効果(sc-sc)があることを示した。SMANCSは水溶性であるが、同時にアセトン、ピリジンなどの有機溶媒にも可溶であり、親油性と分子量の増大がNCSにリンパ指向性、ひいては転移抑制活性を賦与したと考えられる。なお、NCSには分子量10,700の蛋白部分と、それに非共有結合で結合している低分子のクロモホアが存在し、クロモホアがNCSの生物活性を担い、蛋白部分はクロモホアの安定化、運搬、活性化に寄与している、とされている³¹⁻³³⁾。もしそうだとしたら、SMANCSでは、薬剤(NCS)が高分子担体から遊離されないでも、活性の本体(クロモホア)が放出される可能性がある。

dex-MMCについても、リンパ指向性とそれによると考えられる転移抑制効果が報告されている³⁴⁻³⁶⁾。

3.6. 標的指向化 がん化学療法の副作用を低減させ十分な治療効果を得るためには、がん細胞に細胞毒性

を示すが、正常細胞には取り込まれてもあまり細胞毒性を示さない薬剤が開発できればよい。がん細胞と正常細胞の、物理化学的性状や酵素レベルでの質的な、または量的な違いが一層明らかになれば、がん細胞によって選択的に活性化(活性薬物の放出)される高分子担体-薬物複合体を開発することも可能となろう。もう一つの考え方として、細胞毒性物質を腫瘍に選択的に分布させることができれば、それによっても選択性の高い化学療法が可能となる。腫瘍に対し選択的に親和性のある高分子が得られれば、それを担体とした高分子化制がん剤は腫瘍に選択的に分布しよう。ある種のがん細胞に親和性を示す植物レクチン、特定臓器に関連するホルモン、細胞融合法などにより作製される、腫瘍細胞の表面抗原に特異的に結合する抗腫瘍抗体蛋白質、などが担体として検討されている。ここでは、前二者について述べる。

3.6.1. レクチン ナタマメから得られるレクチン、コンカナバリンA (Con A) は、*in vitro* で、ある種の腫瘍細胞を正常細胞より低濃度で凝集させることが知られている。Kitao と Hattori³⁷⁾ は Con A の腫瘍選択性を利用すべく、Hurwitz らの方法³⁸⁾ により Con A-DM 複合体(15)を作製した。ヒツジ赤血球の最低凝集濃度は、Con A, Con A-DM とも $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、Con A の結合活性は保持された。担がんマウスの治療(L1210/BDF₁, EAC/BALB/c マウス, ip-ip)では、DM が無効な低用量を投与した場合も、Con A-DM は Con A 単独、Con A と DM の併用に比べて優れた延命をもたらした。しかし治療効果の改善が、Con A-DM の腫瘍に選択的な分布によるものである、との直接的な証明はない。

Lin ら³⁹⁾ は Abrus アグルチニン、アブリン、Con A などの植物レクチンに、MTX およびクロラムブシル(CBL)を水溶性カルボジミド法で結合した。レクチンの結合部位を保護するために D-ガラクトース、D-グルコースまたはそれらのポリマーとレクチンの結合体を薬剤との反応に使用した。担がんマウスの治療では[S 180/N: NIH (S) マウス, ip-ip], いずれの結合体もレクチンおよび薬剤単独より大きな延命をもたらした。レクチンと薬剤の併用との優劣は調べられていない。

Tsuruo ら⁴⁰⁾ は Con A に MTX を水溶性カルボジミドにより結合し、得られた Con A-MTX 複合体(13)の培養細胞に対する増殖阻止活性とその機作を検討した。Con A-MTX は colon 26, colon 38, ルイス肺がん, KB 細胞に対して MTX より強い増殖阻止能 (IC_{50} 値で $1/66 \sim 1/116$) を示した。Con A-MTX の活性は Con A が特異的に結合能を示す α -メチル-D-マンノシドによる前処理で阻害された。colon 26 細胞による MTX の取り込

み速度は遊離 MTX より Con A-MTX で速く、また細胞内 MTX の保持も Con A-MTX の方が優れていた。一方、Con A-MTX のジヒドロ葉酸還元酵素に対する阻害活性は微弱であった。以上より、Con A-MTX の強い細胞増殖阻止能は、Con A 受容体を介する効率の良い細胞内への取り込みと長時間の保持に加えて、細胞内における活性種の徐放が関与していることが推測された。MTX は時間依存性が高い代謝拮抗剤であり、細胞内での徐放は強い活性に結びつくことが考えられる。Con A-MTX の作用の腫瘍細胞特異性についてのデータはない。

3.6.2. ホルモン メラノトロピン(メラニン細胞刺激ホルモン, MSH) はメラノーマ細胞表面の MSH 受容体に結合する。Varga ら^{41, 42)} は、Hurwitz らの方法³⁸⁾ により MSH-DM 複合体(17)を作製し、そのメラノーマ細胞に対する選択毒性を検討した。培養 Cloudman S-91 メラノーマ細胞に対して 17 は DM の 3 倍の毒性を示した。この細胞毒性は過剰の MSH の存在下で抑制された; DM は受容体が無い細胞にも同様に細胞毒性を示したが、MSH-DM の毒性は微弱であった; けい光顕微鏡下で、DM は受容体の有無にかかわらず核に達したが、MSH-DM は受容体を有する細胞にのみ侵入した、などの観察より、MSH-DM の選択毒性は MSH 受容体を介した細胞内への取り込みが関与していると考えられた。

サイロトロピン(甲状腺刺激ホルモン, TSH) は甲状腺細胞に結合し、甲状腺ホルモンの分泌を促進する。Kaneko⁴³⁾ は、ウシ TSH に Hurwitz 法³⁸⁾ により DM を結合して、TSH-DM 複合体(16)を作製し、培養甲状腺細胞に対する選択毒性を検討した。16 の家兎甲状腺細胞の [³H] ロイシン取り込み阻害活性は、DM の 4 倍であった。TSH-DM の活性は TSH により抑制され、また、TSH 受容体が無い細胞に対しては DM より低いことなどから、TSH-DM の甲状腺細胞への選択毒性は受容体を介するものであることが示された。腫瘍細胞を用いての実験が待たれる。

4. 高分子化制がん剤の作製

4.1. 担体、薬剤の選択 薬物の担体として使用できる高分子物質は、目的に応じて広範にわたる。共通して要求される性質をあげると: 1) 水溶性である, 2) 毒性が小さい, 3) 生体内分解性(biodegradable)である, 4) 体内蓄積性がない, 5) 免疫原性がない, 6) 薬剤を結合する反応基を、充分量備えている, 7) 薬剤を結合しても、元の性質が保たれる, 8) 分子サイズが至適である、などである。

高分子化による効果の現われ方は、薬剤によっても異なる。薬剤に関する一般的な留意点をあげれば：1) 活性発現には細胞内に取り込まれることが必要か、細胞での作用点はどこか、2) 担体に結合したままでも活性を発現できるか、活性発現には遊離されることが必要か、3) 遊離する薬剤は最終活性種か、それとともにさらに代謝が必要か、4) 濃度依存型か、時間依存型か、5) リソゾーム酵素により不活化されないか、などである。

担体-薬剤のくみ合わせを、以下に例示する。

(1) 中性ポリマー

デキストラン：MTX^{27, 44)}, DM^{19, 20)}, MMC^{17, 18, 34-36)}

ポリ-L-ヒドロキシエチルグルタミン：ara-C^{15, 16)}

(2) ポリカチオン

ポリメタクリロイル誘導体：イソホスファミド⁴⁵⁾

ポリエチレンイミン：MTX⁴⁶⁾

ポリ-L-リジン：MTX^{22-24, 46)}

(3) ポリアニオン

ジビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体 (DIVE-MA)：MTX⁴⁶⁻⁴⁸⁾, シクロホスファミド誘導体⁴⁹⁻⁵¹⁾

ポリ-L-グルタミン酸：ara-C^{15, 16)}

スチレン-無水マレイン酸共重合体 (SMA)：NCS²⁹⁻³¹⁾

カルボキシメチルセルロース：MTX⁴⁶⁾

(4) 生体成分

アルブミン：DM¹⁴⁾, FUDR⁵²⁾, MTX^{25-27, 39)}

DNA：DM^{7, 9, 12, 13)}, AM⁸⁻¹³⁾, Act D⁹⁾

(5) ホルモン

MSH：DM^{41, 42)}

TSH：DM⁴³⁾

(6) レクチン

Con A：DM³⁷⁾, MTX^{39, 40)}, CBL³⁹⁾

Abrus アグルチニン：MTX³⁹⁾, CBL³⁹⁾

Ricinus アグルチニン：MTX³⁹⁾, CBL³⁹⁾

4.2 合成・精製 一般に高分子化制がん剤が薬効を発現するには、高分子担体より薬剤が遊離する必要がある。すでに上に紹介した遊離のさせ方のタイプとしては、まとめると、血中や細胞外液での担体-薬剤間結合の化学的加水分解、細胞内にとり込まれた後のリソゾーム中での担体-薬剤間結合の化学的または酵素的分解、同じくリソゾーム中での高分子担体の酵素的分解などがあった。こうした薬剤の遊離を可能ならしめる高分子担体や結合法が用いられねばならない。

高分子担体と薬剤の分子構造によっては、複合体の作製に際し担体間の結合による高分子物質の生成が起きやすい場合がある。このようなことがなく、品質が一定した複合体が得られるよう、結合方法に工夫が必要である。

薬剤を担体に結合させるには、多くの場合水中で反応を行う必要がある。水溶性カルボジイミド、NaBH₄、過ヨウ素酸など水中での反応に汎用できる試薬もある。これまで蛋白質の化学修飾のために用いられてきた手法の中に、高分子-薬物複合体に応用できるものがみられる。これらを効果的に応用していくことが期待される。しかし、非水系の反応に比べて、試薬、手法とも限られており、今後、新しい合成技術の開発が望まれる。

複合体からの低分子不純物の除去は、一般的にはゲルろ過クロマトグラフィー、セロファン膜透析などにより、比較的簡単に行うことができる。高分子物質間の分離は、ゲルろ過やイオン交換クロマトグラフィー、電気泳動などの方法によるが、容易にかつよく分離できる場合は限られている。

結合体の分子構造の詳細な同定や、均一性の検定を、さらに厳密に行うための工夫も必要であろう。

5. おわりに

高分子化制がん剤の歴史は浅く、未だ実用化されたものは無い。しかし DNA-DM, SMANCS など、臨床研究がなされているものも出ている。従来、合成のみで、複合体の機能、薬効の検討が続かない報告や、それらは検討されていても、複合体作製方法の検討や物質の同定が不十分な場合もみられた。両者の十分な検討の上でのみ真の進歩がもたらされよう。一般に、高分子化薬物の体内動態と安全性については未だ不明な点が多く、今後の検討が待たれる。加えて、使用法の研究も重要な課題である。

高分子化制がん剤領域の、今後の発展を期待して稿を終える。

(昭和58年7月4日受理)

文 献

- 1) G. Gregoriadis, A. Trouet ed., "Targeting of Drugs" (1982) Plenum Press
- 2) R. L. Juliano ed., "Drug Delivery Systems, Characteristics and Biomedical Applications" (1980) Oxford University Press
- 3) G. Gregoriadis ed., "Drug Carriers in Biology and Medicine" (1979) Academic Press
- 4) D. S. Zaharko, M. Przybylski, V. T. Oliverio, "Binding of Anticancer Drugs to Carrier Molecules" in "Method in Cancer Research XVI" (V. T. De Vita, Jr., H. Busch ed.) (1979) Academic Press
- 5) J. C. Venter, *Pharmacol. Rev.*, **34**, 153

- (1982)
- 6) C. De Duve, T. De Barsey, B. Poole, A. Trouet, P. Tulkens, F. Van Foof, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 2495 (1974)
- 7) A. Trouet, D. Deprez-De Campeneere, C. De Duve, *Nature*, **239**, 110 (1972)
- 8) A. Trouet, D. Deprez-De Campeneere, M. De Smedt-Malengreaux, G. Atassi, *Eur. J. Cancer*, **10**, 405 (1974)
- 9) S. Seeber, R. B. Schilcher, K. P. Brucksch, J. Käding, C. G. Schmidt, *Z. Krebsforsch.*, **90**, 307 (1977)
- 10) D. Deprez-De Campeneere, R. Baurain, M. Huybrechts, A. Trouet, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2**, 25 (1979)
- 11) R. Baurain, D. Deprez-De Campeneere, A. Zenebergh, A. Trouet, *ibid.*, **9**, 93 (1982)
- 12) A. Trouet, D. Deprez-De Campeneere, *ibid.*, **2**, 77 (1979)
- 13) A. Trouet, G. Sokal, *Cancer Treat. Rep.*, **63**, 895 (1979)
- 14) A. Trouet, M. Masquelier, R. Baurain, D. Deprez-De Campeneere, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, **79**, 626 (1982)
- 15) 加藤喜規, 齊藤政彦, 梅本直司, 福島 久, 原 健, 第3回メデイシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集, p. 37 (1981)
- 16) Y. Kato, M. Saito, H. Fukushima, Y. Takeda, T. Hara, *Cancer Res.*, in press.
- 17) T. Kojima, M. Hashida, S. Muranishi, H. Sezaki, *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 30 (1980)
- 18) M. Hashida, A. Kato, T. Kojima, S. Muranishi, H. Sezaki, N. Tanigawa, K. Satomura, Y. Hikasa, *Gann*, **72**, 226 (1981)
- 19) A. Bernstein, E. Hurwitz, R. Maron, R. Arnon, M. Sela, M. Wilchek, *J. Nat. Cancer Inst.*, **60**, 379 (1978)
- 20) F. Levi-Schaffer, A. Bernstein, A. Meshorer, R. Arnon, *Cancer Treat. Rep.*, **66**, 107 (1982)
- 21) F. Zunino, F. Giuliani, G. Savi, T. Dasdia, R. Gambetta, *Int. J. Cancer*, **30**, 465 (1982)
- 22) W.-C. Shen, H. J.-P. Ryser, *Mol. Pharmacol.*, **16**, 614 (1979)
- 23) H. J.-P. Ryser, W.-C. Shen, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, **75**, 3867 (1978)
- 24) H. J.-P. Ryser, W.-C. Shen, *Cancer*, **45**, 1207 (1980)
- 25) B. C. F. Chu, C. C. Fan, S. B. Howell, *J. Nat. Cancer Inst.*, **66**, 121 (1981)
- 26) B. C. F. Chu, J. M. Whiteley, *J. Nat. Cancer Inst.*, **62**, 79 (1979)
- 27) B. C. F. Chu, J. M. Whiteley, *Mol. Pharmacol.*, **13**, 80 (1977)
- 28) F. C. Courtice in "Lymph and the Lymphatic System" (H. S. Mayersen ed.) p. 89 (1963) Charles C. Thomas Publisher
- 29) H. Maeda, J. Takeshita, R. Kanamaru, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **14**, 81 (1979)
- 30) H. Maeda, J. Takeshita, R. Kanamaru, H. Sato, J. Khato, H. Sato, *Gann*, **70**, 601 (1979)
- 31) 大槻健蔵, 石田名香雄, 蛋白質核酸酵素, **26**, 937 (1981)
- 32) 石田名香雄, 医学のあゆみ, **120**, 79 (1982)
- 33) 石田名香雄, 化学と生物, **20**, 213 (1982)
- 34) 高倉喜信, 松本 聡, 橋田 充, 木村聰城郎, 瀬崎 仁, 日本薬学会第102年会講演要旨集, p. 627 (1982)
- 35) 高倉喜信, 橋田 充, 木村聰城郎, 瀬崎 仁, 日本癌学会第41回総会記事 p. 252 (1982)
- 36) 高倉喜信, 森 久仁, 橋田 充, 木村聰城郎, 瀬崎 仁, 日本薬学会第103年会講演要旨集, p. 651 (1983)
- 37) T. Kitao, K. Hattori, *Nature*, **265**, 81 (1977)
- 38) E. Hurwitz, R. Levy, R. Maron, M. Wilchek, R. Arnon, M. Sela, *Cancer Res.*, **35**, 1175 (1975)
- 39) J.-Y. Lin, J.-S. Li, T.-C. Tung, *J. Nat. Cancer Inst.*, **66**, 523 (1981)
- 40) T. Tsuruo, T. Yamori, S. Tsukagoshi, Y. Sakurai, *Int. J. Cancer*, **26**, 655 (1980)
- 41) J. M. Varga, N. Asato, S. Lande, A. B. Lerner, *Nature*, **267**, 56 (1977)
- 42) G. Wieseahn, J. M. Varga, J. E. Hearst, *ibid.*, **292**, 467 (1981)
- 43) Y. Kaneko, *Horm. Metab. Res.*, **13**, 110 (1981)
- 44) N. G. L. Harding, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **186**, 270 (1971)
- 45) H. G. Batz, H. Ringsdorf, H. Ritter, *Makromol. Chem.*, **175**, 2229 (1974)
- 46) W.-P. Fung, M. Przybylski, H. Ringsdorf, D. S. Zaharko, *J. Nat. Cancer Inst.*, **62**, 1261 (1979)
- 47) M. Przybylski, E. Fell, H. Ringsdorf, D. S. Zaharko, *Makromol. Chem.*, **179**, 1719 (1978)
- 48) M. Przybylski, D. S. Zaharko, M. A. Chirigos, R. H. Adamson, R. M. Schultz, H. Ringsdorf, *Cancer Treat. Rep.*, **62**, 1837 (1978)
- 49) T. Hirano, W. Klesse, H. Ringsdorf, *Makromol. Chem.*, **180**, 1125 (1979)
- 50) T. Hirano, H. Ringsdorf, D. S. Zaharko, *Cancer Res.*, **40**, 2263 (1980)
- 51) L. M. Ramonas, L. G. Erickson, W. Klesse, K. W. Kohn, D. S. Zaharko, *Mol. Pharmacol.*, **19**, 331 (1981)
- 52) G. Barbanti-Brodano, L. Fiume, *Experientia*, **30**, 1180 (1974)