

【目的】人口の高齢化に伴い、骨転移や骨粗鬆症などの骨疾患治療の重要性が高くなり、薬物を標的部位である骨に効率よく送達する DDS 開発が切望されている。最近、筆者らはアスパラギン酸 (Asp) などのカルボン酸のポリマー配列が骨に対して高親和性を有すること及び、カルボン酸修飾が高分子の骨ターゲティングに有用であることを見出した。そこで本研究では、様々な薬物を封入可能なナノ粒子へのカルボン酸修飾化による汎用性の高い骨ターゲティングシステムの開発及びそれらを用いた新規骨転移治療法の構築を試みた。すなわち、体内動態と薬効を基盤とした合理的な粒子設計により、高い有効性と効率的な治療が得られる骨指向性薬物ナノキャリアの創製を試みた。

【方法】骨指向性薬物ナノキャリアの調製：Asp 修飾樹状高分子 (Asp-PAMAM) に水溶性のポリエチレングリコール (PEG) と疎水基 (L) を結合させた両親媒性分子を合成し、溶液中で自己集合させたナノ粒子 (Asp-PAMAM-Micelle) を調製した。Asp-PAMAM-Micelle と抗がん剤であるパクリタキセル (PTX) を混合することで PTX を封入した Asp-PAMAM-Micelle (PEG-Asp-Micelle (PTX)) を調製した。Asp-PAMAM-Micelle の粒子径及び表面電荷測定：動的光散乱法及び電気泳動・ドップラー法により測定した。マウスを用いた薬物及びキャリアの体内動態： ^3H -PTX 封入 ^{111}In -Asp-PAMAM-Micelle を用いて評価した。骨転移治療効果：ルシフェラーゼ遺伝子を導入した癌細胞株 B16-BL6/Luc 細胞を用いて作製した骨転移モデルマウスに Asp-PAMAM-Micelle (PTX) を投与した後の癌増殖を評価した。

【結果】Asp-PAMAM-Micelle の粒子径は 約 50 nm を示し、またその表面電荷は負の値を示すことが確認された。Asp 未修飾の ^{111}In -PEG-PAMAM-Micelle (^3H -PTX) をマウスに静脈内投与したところ、投与後 3 時間でミセル及び PTX の骨移行率はそれぞれ、5.6%、7.7% を示した。一方、Asp 修飾を施した ^{111}In -Asp-PAMAM-Micelle (^3H -PTX) 投与後のミセル及び PTX の骨移行率はそれぞれ、26%、22% となり、Asp 未修飾体に比べ高い値を示した。骨転移モデルマウスを用いた検討では、Asp-PAMAM-Micelle (PTX) の投与により下肢骨における癌増殖が顕著に抑制され、骨転移治療における Asp-PAMAM-Micelle の有用性が示された。

骨への DDS 開発の概念と骨指向性薬物ナノキャリアの骨転移における治療効果

