

【目的】 膵臓癌は、様々な癌種の中で生存率や薬物の治療貢献度が最も低い難治癌である。この理由の一つに、癌細胞周辺に密に存在する間質によって、抗癌剤が癌組織に拡散できないことが挙げられる。一方、タンパク質分解酵素であるブロメラインやヒアルロン酸分解酵素であるヒアルロニダーゼは、癌組織中の間質を分解可能なことが知られている。しかし、これら間質分解酵素は、静脈内投与後速やかに排泄されるため、癌組織まで到達することが困難である。ここで、タンパク質に共有結合を介してポリエチレングリコール (PEG) を化学修飾すると、血中滞留性が著しく改善されるものの、タンパク質本来の活性が劇的に低下するという致命的な欠点を有する。これに対して、最近我々は、 β -シクロデキストリン (β -CyD) とアダマンタン (Ad) の可逆的な相互作用を介してタンパク質を PEG 化すると、活性を損なうことなく血中滞留性が増大することを明らかにし、self-assembly PEGylation retaining activity (SPRA) 技術と命名した。そこで本研究では、SPRA 技術を駆使して、血中滞留性や癌集積性に優れた活性保持型 PEG 化ブロメライン (SPRA-ブロメライン) および SPRA-ヒアルロニダーゼを構築し、膵臓癌への高効率な抗癌剤デリバリーシステムとしての有用性を評価した。以下には、紙面の都合上、SPRA-ブロメラインの結果のみを紹介する。

【方法】 β -CyD に分子量 20 kD の PEG 鎖を複数本修飾した PEG- β -CyD を調製した。また、ブロメラインに Ad を結合させた Ad-ブロメラインを合成し、PEG- β -CyD と水中で混合することにより、SPRA-ブロメラインを調製した。SPRA-ブロメラインの形成の確認は、等温滴定型熱量測定ならびに動的光散乱法による粒子径測定により行った。*In vitro* 間質分解能は、ゼラチンゲルに対するゲル分解能を指標に評価した。さらに、*in vivo* 抗腫瘍活性を評価するため、ヒト膵臓癌細胞由来の株化細胞である MIA PaCa-2 細胞を用いて膵臓癌モデルマウスを作製し、SPRA-ブロメラインとドキソルビシンの静脈内併用投与後の腫瘍サイズを測定した。

【結果】 PEG- β -CyD は、Ad-ブロメラインと安定な超分子複合体 (SPRA-ブロメライン) を形成した ($K_c > 10^4 \text{ M}^{-1}$)。また、それらの粒子径は約 150 nm 程度で、enhanced permeability and retention effect (EPR 効果) により腫瘍に集積しやすい粒子径であることが示唆された。共有結合により PEG 鎖を導入した PEG-ブロメラインは、間質分解能を有していなかったのに対して、SPRA-ブロメラインは、ブロメライン単独と比較して同等以上の活性を保持した。ヒト膵臓癌モデルマウスに、SPRA-ブロメラインを静脈内投与し、さらに FITC-デキストラン (2 MD) を静脈内投与すると、腫瘍内に FITC-デキストラン由来の蛍光が観察された。また、SPRA-ブロメラインの静脈内投与は、ドキソルビシンの抗腫瘍活性を増強する傾向を示した。

以上のことから、SPRA-ブロメラインは、抗癌剤を膵臓癌へ高効率にデリバリーする際に有用であることが示唆された。

SPRA-ブロメラインによる抗癌剤の抗腫瘍効果増強機構

