

C322

抗ガン剤徐放性を有した in situ 架橋ペクチンヒドロゲルの開発

(九大院工)○(正)武井孝行*・(九大工)(学)佐藤光伸・

(九大院工)(正)井嶋博之・(正)川上幸衛

【緒言】癌の化学療法では、静脈注射等の抗癌剤の全身投与が一般的に行われている。しかしながら、これにより引き起こされる正常細胞への傷害に起因した副作用が患者のクオリティオブライフの低下を招いている。そこで近年、局所投与方法の一つとして、高分子を溶解した抗癌剤水溶液を癌部位に注入し、その場でゲル化 (in situ) させ、薬剤を徐放させる手法が注目されている¹⁾。この方法では、癌部位にのみ限定して抗癌剤を投与することができるため、副作用を最小限に抑えつつ、効率的に癌治療を行うことができるという利点を有している。

上記ゲル材料として in situ ゲル化特性、薬剤徐放性のみならず、高い生体適合性および生体吸収性が求められる。天然多糖からなるヒドロゲルは一般的に高い生体適合性を有する点において有用なゲル材料である。本研究では、柑橘類由来天然高分子であるペクチンを酸化処理することでアルデヒド基を付与した酸化ペクチンに注目し、その抗癌剤徐放性 in situ 架橋ヒドロゲル材料としての有用性を評価した。抗癌剤としてはアントラサイクリン系抗生物質であるドキソルビシン (DOX) を用いた。

【実験方法】・酸化ペクチン (OP) の調製：4 容の 2.5% (w/v) ペクチン (メチルエステル化度：74%) 水溶液と 1 容の 8.6% (w/v) 過ヨウ素酸ナトリウム水溶液を混合し、6 時間攪拌した。その後、透析・真空乾燥を行い、粉末状の OP を得た。OP 中のアルデヒド基を定量することにより、酸化率を算出した²⁾。酸化率は $24.8 \pm 0.7\%$ であった。

・OP/アジピン酸ジヒドラジド (ADH) ゲルの分解評価：OP を溶解させた Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 不含リン酸緩衝液 (CMF-PBS) および ADH を溶解させた CMF-PBS を混合し、OP 分子中のアルデヒド基と ADH 分子中のアミノ基間に脱水縮合反応を起こすことで、0.5 ml のゲルを調製した。ゲル中の OP 濃度は 3% (w/v) に固定した。続いて、ゲルを 37°C の CMF-PBS 7.5 ml 中で振盪し、経時的にゲルの湿重量を測定した。本実験では、OP 分子中のアルデヒド基と ADH 分子中のアミノ基のモル比 (OP:ADH) が 1:1、3:1、5:1 および 10:1 となるように両物質を混合して得られた 4 種類のゲルを用いた。

・OP/ADH ゲルからの DOX の放出特性評価：OP を溶解させた CMF-PBS に DOX を加え 5 分間攪拌することで DOX 分子中のアミノ基と OP 分子中のアルデヒド基間にイミン結合を形成させた。続いて、ADH を溶解させた CMF-PBS を混合することで 0.5 ml の DOX 含有 OP/ADH ゲルを調製した。CMF-PBS 2.5 ml 中にゲルを投入後、 37°C で振盪し、24 時間毎に CMF-PBS を入れ換えた。緩衝液中に放出された DOX 濃度は分光光度計 (483 nm) を用いて算出した。

【結果と考察】 37°C の条件下において OP 水溶液と ADH 水溶液を混合後、2 分以内に全ての条件においてゲルが形成されることを確認した (Fig. 1)。また、0.5 mg/ml の DOX を添加した場合でも、同様の結果

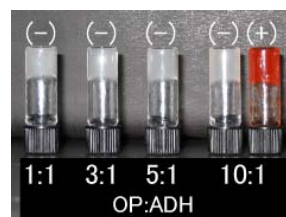


Fig. 1 In situ 架橋 OP/ADH ヒドロゲル. (-) DOX 不含、(+) DOX 含有。

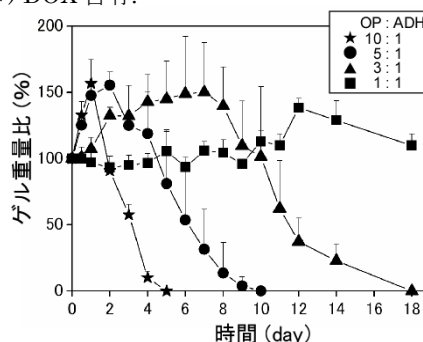


Fig. 2. OP/ADH ゲルの分解挙動。

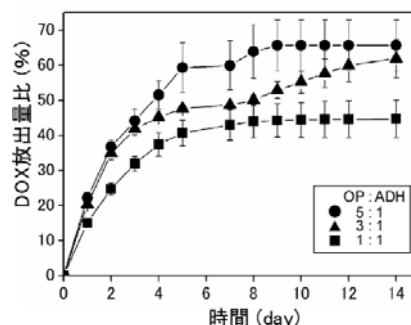


Fig. 3. DOX の放出挙動。

が得られた。これより、OP/ADH ゲルは生体内において in situ ゲル化可能であることが示された。

CMF-PBS 中での分解速度は、ADH の添加量が増加、つまり、架橋点が多いほど減少した。また、DOX の放出速度は ADH の添加量が増加するにつれて減少しており、実験開始 24 時間以内に起こる初期バーストの程度は比較的小さかった。本実験では DOX の最大放出率は 60-70% であり、100% の放出率を得ることは出来なかった。これは、DOX 分子の分解に起因した 483nm での吸光係数の減少が原因であると考えられる³⁾。

【結言】OP と ADH を骨格材料とした in situ 架橋ヒドロゲルを調製した。OP と ADH の混合比を変化させることによりゲルからの DOX の放出速度を制御することができた。

【参考文献】

- 1) Ta T. H., et al., *J. Control. Release*, 2008
- 2) Zhao H., et al., *Pharm. Res.*, 1991
- 3) Le Bot M. A., et al., *Biomed. Chromatogr.*, 1988

*E-mail: takei@chem-eng.kyushu-u.ac.jp