

M12

抗ガン剤徐放性を有する in situ 架橋多糖ゲルの開発

(九大工)○(学)佐藤光伸・(九大院工)(正)武井孝行*・(阪大院基工)(正)境 慎司・
(九大院工)(正)井嶋博之・(正)川上幸衛

【緒言】ガン治療法の一つである抗ガン剤の全身投与法は主に抗ガン剤を経口・静脈投与することにより行われる。しかしながら、この方法は正常細胞への傷害・副作用に繋がるといったデメリットを有している。そこで近年、腫瘍部位にのみ抗ガン剤含有高分子水溶液を注入し、その場(in situ)でゲル化させ、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、ガン部位にのみ限定して抗ガン剤を投与することができるため、正常細胞への傷害を最小限に抑えつつ、効果的なガン治療を行うことができる利点を有している。

上記ゲル材料には、薬剤徐放性を有することに加え、高い生体適合性、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ため有用なゲル材料である。本研究では、柑橘類由来天然多糖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(OP)に注目し、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を目的としている。抗ガン剤としてはアントラサイクリン系抗ガン物質であるドキソルビシン(Dox)を用いた。

【実験方法】OPの調製:4容の2.5% (w/v)ペクチン(メチルエステル度:6.7%)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で酸化率を算出した²⁾。酸化率は24.8%±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Ca²⁺、Mg²⁺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ヒドラゾン結合を形成させることで、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℃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中のアミノ基のモル比(OP:ADH)が1:1、3:1、5:1、および10:1になるように4種類のゲルを調製した。

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中にゲルを投与後、37℃で振盪し、24時間毎にCMF-PBSを入れ換えた。分光光度計(483.5 nm)を用いて、緩衝液中に放出されたDox量を算出した。

【結果と考察】37℃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、

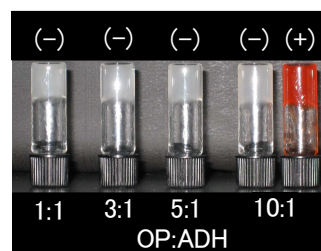


Fig.1. OP/ADH ゲル。(－)Dox 不含、(＋)Dox 含有。

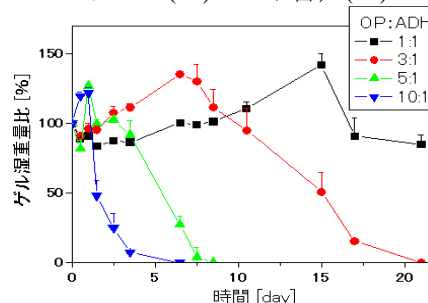


Fig.2. OP/ADH ゲルの分解挙動。

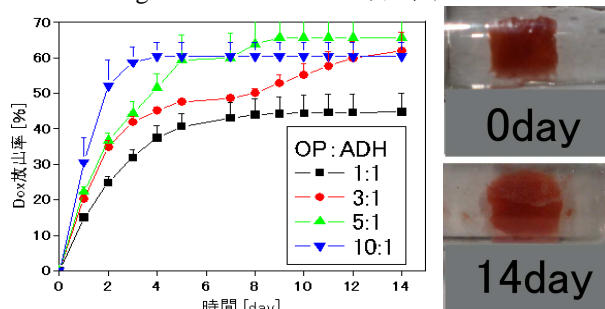


Fig.3. (左)Dox の放出挙動。(右)OP:ADH=1:1 ゲル。

0.5 mg/ml のDoxを添加した場合でも、同様の結果が得られた。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 中でのゲルの分解速度は、ADHの添加量が増加、つまり、架橋点が多いほど減少した。

水溶液中でのDoxの483.5 nmにおけるモル吸光係数は徐々に低下する³⁾。この吸光係数の低下を無視できる徐放実験3日目までのDox放出率より、ゲルからのDoxの放出速度はADHの添加量が増加するにつれて減少することが示された。(Fig.3(左))。また、ゲル内のDox(赤色)は、ゲルの分解とともに徐々に放出されることが示唆された(Fig.3(右))。

【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示唆された。

【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

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