

リポソームにより表面修飾した SN-38 ナノ・プロドラッグの作製 および抗がん活性評価に関する研究

(東北大多元研) ○数井 武藏・Farsai Taemaitree・小関 良卓・Anh Thi Ngoc Dao・鈴木 龍樹・笠井 均

Liposomal modification of SN-38 nano-prodrugs and evaluation of their cytostatic activity
(*Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials (IMRAM), Tohoku University*)

○Musashi Kazui, Farsai Taemaitree, Yoshitaka Koseki, Anh Thi Ngoc Dao, Ryuju Suzuki, Hitoshi Kasai

Nanoparticles composed solely of prodrug molecules (nano-prodrugs: NPDs)¹⁾ can efficiently deliver drugs to tumor tissues by passive targeting based on the EPR effect²⁾. However, low biocompatibility of NPDs which results in their *in vivo* aggregation and low tumor uptake hinders the efficiency of drug delivery. To circumvent these issues, we introduce the liposomal modification strategy for SN-38 NPDs surface to improve their biocompatibility (Fig. 1). The functionalization of liposomal layer on NPDs surface with targeting ligand as well as polyethylene glycol (PEG) is expected to enhance NPDs selective binding to tumor, while maintaining *in vivo* colloidal stability.

Liposome coated nano-prodrugs (LNPDs) was prepared by hydration of lipid thin-film with NPDs dispersion solution, followed by extrusion method. As shown in Fig. 2, PEG modification improved NPDs dispersion stability in biological buffer and LNPDs can be kept stable in phosphate-buffered saline for more than 2 days. Specific cellular uptake and anticancer activity of LNPDs modified by biotin will be discussed.

Keywords : Drug Delivery Systems; Liposomes; Nanoparticles; Anti-cancer drug

プロドラッグ分子のみで構成されるナノ粒子 (ナノ・プロドラッグ: NPDs)¹⁾は、EPR 効果を利用した受動的ターゲティング²⁾により効率的に腫瘍組織へと薬物を送達する。しかし、NPDs は生体内における分散安定性が低く、また腫瘍への特異的な送達能を持たないため、薬物送達効率が減少するという課題がある。そこで本研究では、機能化が容易なリポソームを用いて、抗がん剤 SN-38 の誘導体で構成される NPDs をコーティングすることで、生体環境下における NPDs の分散安定性の向上および能動的ターゲティングによる薬物送達効率の向上を目指した (Fig. 1)。

リポソームでコーティングされたナノ・プロドラッグ (LNPDs) は、PEG を有するリン脂質の薄膜を NPDs 分散液で水和した後、押出成形することで得られた。このコーティングにより分散安定性が向上し、LNPDs はリン酸緩衝液中において 2 日間以上安定だった (Fig. 2)。当日は、ビオチンと PEG を有するリン脂質を用いて同様にコーティングした LNPDs について、ビオチン受容体を有するがん細胞を用いた *in vitro* 実験による抗がん活性および細胞内への特異的な取り込み能を報告する予定である。

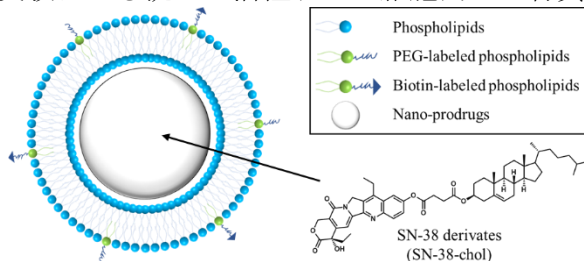


Fig. 1 Schematic illustration of coated nano-prodrugs by liposomes.

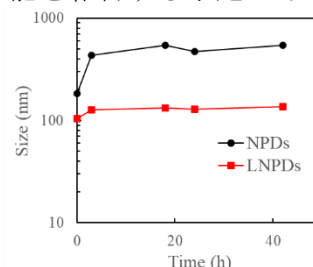


Fig. 2 Evaluation of dispersion stability in PBS at 37 °C by DLS.

1) Koseki Y. *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **92**, 1305 (2019). 2) Susanne K. *et al.*, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **130**, 17 (2018).