

肝臓表面からの吸収を利用した抗がん薬 5-fluorouracil の肝局所送達に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 児玉 幸修

[目的]

肝がん局所へ抗がん薬を送達する投与方法として、肝動注化学療法、肝灌流化学療法などが開発されているが、従来法では肝臓全体への分布により、がん病巣部位への選択的な送達は困難であり、十分な治療効果が得られていないのが現状である。そこで、当研究室では、肝臓内の病巣部位選択的な薬物送達を目的として、肝臓表面への直接投与を新規に提案し、肝臓表面からの薬物吸収機構および吸収後の体内動態に関して、様々なモデル化合物を用いて検討してきた。これまでに、投与された化合物が、投与部位近傍へ選択的かつ持続的に集積する可能性を示した。しかしながら、肝臓表面からの吸収および吸収後の体内動態を制御する検討は行われていない。

本研究では、抗がん薬として 5-fluorouracil (5-FU) を選択し、肝臓表面からの吸収制御および局所滞留性の向上を目的とした。さらに、がん組織表面からの吸収性および体内動態を明らかにすることを目的とした。

[結果・考察]

I. 肝臓表面投与方法による 5-fluorouracil の肝臓内および全身移行性に関する検討

5-FU を肝臓表面へ投与後の吸収挙動および吸収後の体内動態について基礎的情報を抽出した。5-FU は、肝臓表面から 360 分までに投与量の 69.1% が一次速度式に従って吸収され、分子量から予測される吸収速度定数を示すことが明らかとなった。肝臓内分布の検討において、5-FU は、投与後 360 分までいずれの時間においても、投与部位直下である site 1 にのみ分布しており、site 2, 3 では検出されなかった。また、全身移行性の検討において、5-FU は投与後 360 分まで血漿中濃度は低く推移しており、他臓器へもほとんど分布していなかった。したがって、5-FU を肝臓表面投与することにより、全身移行性を低減し、従来法では困難であった肝臓内の投与部位近傍への選択的かつ持続的な集積を達成できる可能性が示された。

II. 粘性添加剤併用による 5-fluorouracil の肝臓表面からの吸収動態制御

5-FU は肝臓表面からの吸収が良好であったため、局所滞留性を向上させるためには、吸収速度を制御することが重要である。粘性添加剤 carboxymethylcellulose sodium salt (CMC-Na) および polyvinyl alcohol (PVA) を併用することで、5-FU の肝臓表面からの吸収速度は、低下することが明らかとなった (Fig. 1)。吸収後の肝臓内分布を検討した結果、PVA を併用した場合は、時間の経過と共に site 1 中の 5-FU 濃度は上昇する傾向が認められたが、CMC-Na を併用した場合は認められなかった。したがって、粘性添加剤の種類によって、肝臓内動態への影響は異なることが示唆された。全身移行性の検討においては、CMC-Na あるいは PVA を併用することで、最高血漿中濃度は低下した。これらの結果から、粘性添加剤により肝臓表面からの吸収を制御できる可能性が示された。

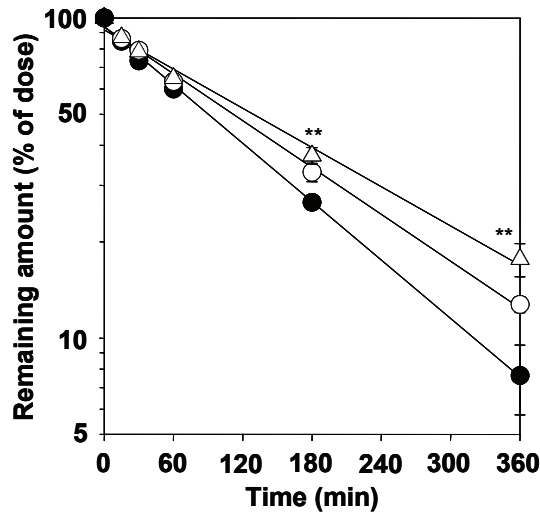


Fig. 1 Semi-log plot of remaining amount of 5-FU in diffusion cell after application to liver surface in the absence or presence of CMC-Na 1% or PVA 15% in rats at a dose of 2.0 mg.

Key: Control (●), CMC-Na 1% (○), PVA 15% (△)

Each point represents the mean \pm S.E. of at least four experiments.

** $P < 0.01$, significantly different from control.

III. 肝臓表面投与後の 5-fluorouracil の肝臓内および全身分布に対する血流の影響

肝臓表面から吸収された 5-FU は血管へ流入し、血流によって全身へ分布するため、血流は吸収後の分布に影響を及ぼすことが考えられる。血管収縮薬である epinephrine を併用することで、site 1 中の 5-FU 濃度は、control と比較して高い値を示したのに対して、血管拡張薬である hydralazine を併用した場合は、site 1 だけでなく site 2, 3 にも 5-FU は分布しており、部位差は見られなかった (Fig. 2)。Epinephrine 併用時の血漿中濃度は、投与後 60 分まで control と比較して低く推移した。一方、hydralazine 併用時は最高血漿中濃度も上昇し、投与後 360 分まで control と比較して高く推移した。さらに、epinephrine を肝臓表面へ前処理した場合にも、肝臓内の site 1 における 5-FU 濃度は、control と比較して有意に高い値を示した。したがって、局所血流を制御することにより、5-FU の肝臓内動態および全身移行性を制御できる可能性が示された。

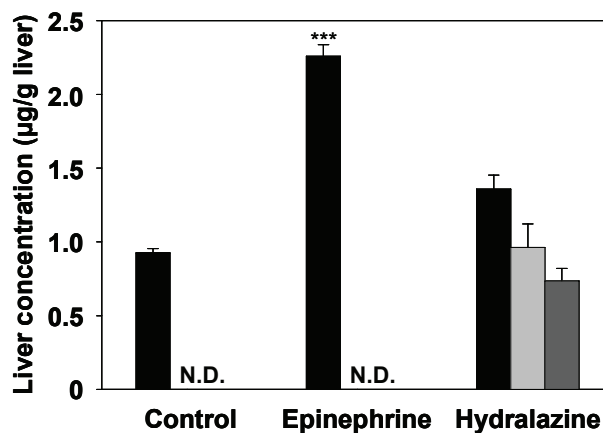


Fig. 2 Liver concentration of 5-FU at 60 min after application of 5-FU at a dose of 5.0 mg with or without vasomodulators to the liver surface in rats.

Site 1 (■), site 2 (□), site 3 (▒)

Each bar represents the mean \pm S.E. of at least four experiments.

N.D.: not detected

*** $P < 0.001$, significantly different from control.

IV. がん組織表面投与後の 5-fluorouracil の吸収および肝臓内分布に関する検討

肝臓とがんでは組織が異なるため、5-FU の吸収性および吸収後の分布に違いが生じることが考えられる。がん組織表面へ 5-FU を投与後、5-FU はがん組織表面から一次速度式にしたがって吸収され、吸収速度は肝臓表面投与と同程度であった。5-FU をがん組織表面へ投与後 180 分までいずれの時間においても、がん組織部位である site 1 中の 5-FU 濃度は、site 2, 3 と比較して有意に高かった (Fig. 3B)。また、がん組織表面投与時の site 1 中の 5-FU 濃度は肝臓表面投与時と比較して、数十倍高かった (Fig. 3)。これは、5-FU の代謝酵素である dehydropyrimidine dehydrogenase が肝臓と比較して少ないためであると考えられる。これらの結果から、がん組織表面投与により 5-FU をがん組織部位へ選択的かつ持続的に集積できる可能性が示された。

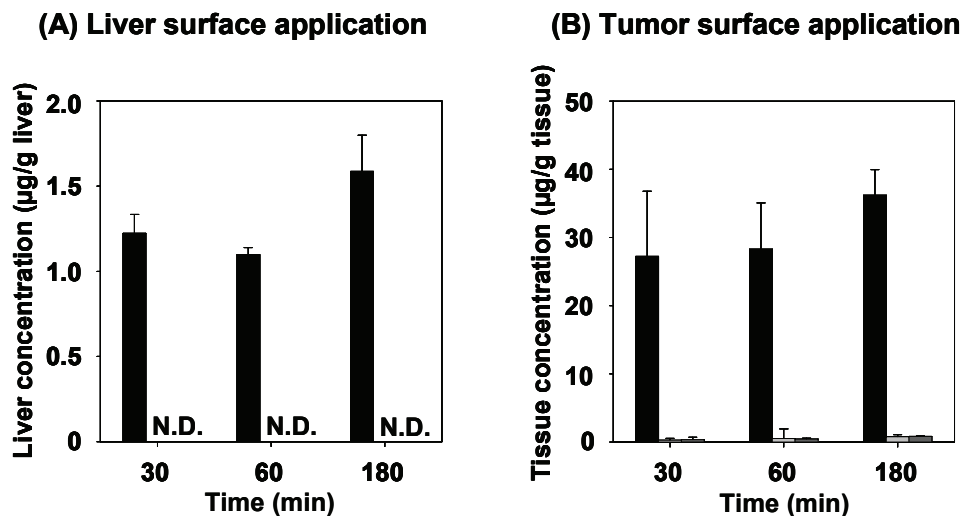


Fig. 3 Liver concentration of 5-FU in each site after application to tumor surface in tumor-bearing rats. Site 1 (■), site 2 (□), site 3 (▒) N.D.: not detected

[結論]

5-FU を肝臓表面へ投与することにより、肝臓内の投与部位近傍へ選択的かつ持続的に集積させることが可能であり、粘性添加剤や血管収縮薬および血管拡張薬を併用することで、吸収速度や体内動態を制御できることを見出した。また、がん組織表面からの吸収性および肝臓内分布に関しても基礎的知見を得た。本研究で得られた知見は、がん化学療法における新規投与方法としての適応を目指す上で、有益な情報になり得る。

[文献]

- 1) Nishida K, Fujiwara R, Kodama Y, Fumoto S, Mukai T, Nakashima M, Sasaki H, Nakamura J., *Pharm. Res.*, **22**, 1331-1337 (2005)
- 2) Kodama Y, Fumoto S, Nishi J, Nakashima M, Sasaki H, Nakamura J, Nishida K., *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 1049-1052 (2008)