

## 研究成果報告

研究課題 リポソーム製剤化白金系抗がん剤の末梢神経毒性発現機構の解析

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日

### 1)研究目的

リポソーム DDS は固形癌に対して汎用される白金系抗がん剤であるオキサリプラチン (l-OHP) の体内動態を変化させることで顕著な腫瘍組織集積性並びに抗腫瘍効果の増強が果たされる事が分かっているが、オキサリプラチンのリポソーム製剤化による副作用発現プロファイルに関しては検討されていない。

そこで、京都薬科大学及び徳島大学の研究グループが連携し、リポソーム製剤化したオキサリプラチンの末梢神経障害発現プロファイル、特にリポソーム製剤化薬物に共通する有害事象である手足症候群の誘発の有無に焦点を絞り評価した。

### 2)実施内容

リポソーム化 l-OHP (Lipo-l-OHP) は、雄性 SD ラットに対し静脈内投与した。対照群としては、l-OHP 及び Lipo-DXR を用いた。l-OHP 及び DXR の毒性評価は、血清生化学的検査、ラットの体重、後肢皮膚の外観、Hematoxylin-Eosin 染色、CD68 陽性マクロファージの免疫組織染色により、またラット後肢皮膚組織における白金蓄積は ICP-MS により行った。

### 3)研究成果

本研究課題の遂行により、Lipo-l-OHP はその投与後、皮膚組織に漏出するものの炎症は惹起しないこと、並びに、手足症候群の誘発はリポソームに内包される薬物の起炎性に起因することが明らかとなった。

### 4)研究組織

#### <本学>

研究代表者 長澤 一樹 (京都薬科大学・薬学部・教授)

研究分担者 西田健太郎 (京都薬科大学・薬学部・講師)

#### <共同研究先>

研究代表者 石田 竜弘 (徳島大学大学院・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授)

成果発表該当しない項目は該当なしと記入

### 1)原著論文

Liposomalization of oxaliplatin induces skin accumulation of it, but negligible skin toxicity.  
Kentaro Nishida, Misaki Kashiwagi, Shunsuke Shiba, Kiwamu Muroki, Akihiro Ohishi, Yusuke Doi,

Hidenori Ando, Tatsuhiro Ishida, Kazuki Nagasawa. (査読あり) *Toxicology and Applied Pharmacology*, 377, 76-84, 2017.

2)産業財産権 該当なし

3)招待講演 該当なし

4)学会発表

西田健太郎、柏木美咲、室木 究、柴 俊輔、池田理紗、大石晃弘、石田竜弘、長澤一樹：オキサリプラチン封入リポソーム投与ラットの後肢皮膚組織での手足症候群様症状の評価。第53回日本癌治療学会学術集会，2015. 10.

柏木美咲、西田健太郎、室木 究、柴 俊輔、池田理紗、大石晃弘、石田竜弘、長澤一樹：PEG リポソーム製剤化オキサリプラチン投与ラットの後肢皮膚組織における手足症候群様症状の評価。2015 年度戦略的研究基盤形成支援事業 合同成果発表会（京都），2015. 8.

柏木美咲、西田健太郎、柴 俊輔、室木 究、大石晃弘、土井祐輔、安藤英紀、石田竜弘、長澤一樹：Oxaliplatin のリポソーム製剤化によるラット後肢皮膚における毒性及び白金蓄積への影響。第66回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪），2016. 10.