

27L-am06

肝臓虚血再灌流障害の抑制を目的とした PEG 化システイン修飾 dendriマーの創製

○廣崎 力也¹, 勝見 英正¹, 水口 寛規¹, 坂根 稔康¹, 奥田 竜也^{2,3}, 西川 元也², 川上 茂², 橋田 充², 山本 昌¹(¹京都薬大, ²京大院薬, ³九大先導研)

【目的】虚血再灌流障害は臓器移植時において臓器の機能及び生着率を著しく低下させることから、効果的な抑制法の開発が切望されている。虚血再灌流障害には、再灌流時に過剰産生される活性酸素種が大きく寄与していることから、生体の酸化還元状態を広範に制御可能な還元型チオールの投与が、虚血再灌流障害に対する有効な治療法として期待される。しかし、システイン、グルタチオン等の既存の還元型チオールは低分子であるために体内からの消失が速く、十分量のチオールを疾患部位に供給しにくいという欠点を有する。そこで本研究では、肝臓虚血再灌流障害の効率的抑制を目的として、樹状高分子である dendriマーに着目し、抗酸化効果と血中滞留性に優れた PEG 化システイン修飾 dendriマーを創製し、虚血再灌流障害モデルに対する有用性を評価した。

【方法】2~4 世代のリジン dendriマー (K2, K3, K4) を合成し、それらのリジン残基にシステインを結合させた。次にシステインのアミノ基に polyethylene glycol (PEG) を結合させ、PEG 化システイン修飾 dendriマーを得た (K2C-PEG, K3C-PEG, K4C-PEG)。体内動態評価には ¹¹¹In 標識体を用いた。エーテル麻酔下、マウスの門脈と肝動脈を閉塞して血流を遮断し、15 分後に血流を再開することで肝臓虚血再灌流障害モデルを作成し、各種 dendriマー静注時の効果を判定した。

【結果・考察】PEG 化システイン修飾 dendriマーは高い世代のものほど高い血中滞留性を示した。また、肝臓虚血再灌流障害モデルマウスに対して、K4C-PEG を静脈内投与したところ、肝臓障害の指標である血漿中 AST・ALT 活性の上昇を顕著に抑制した。以上より、PEG 化システイン修飾 dendriマーは肝臓虚血再灌流障害を効率よく抑制可能であることが示された。