

DDS キャリアーとしてのネオグリコアルブミンの各種肝障害に対する有用性評価

○平田 憲史郎¹, 木村 珠麻美¹, 異島 優¹, 中城 圭介^{1,2}, 末永 綾香¹,
小田切 優樹¹(¹熊本大院薬, ²ニプロ医薬研)

【目的】肝虚血再灌流障害やアセトアミノフェンの過剰摂取による肝障害は臨床上の重要な問題でありながら、未だ有効かつ安全性に優れた治療薬が存在しないのが現状である。その原因の一つとして、改善効果を示す薬物はあるものの肝臓への移行性が低いため、期待するほどの効果が得られないことが挙げられる。そこで我々は、これらの薬物を肝臓へデリバリーする担体として糖鎖付加組換え型アルブミンを作製し、肝障害時の薬物輸送を試みた。

【方法】*pichia pastoris* を宿主として gly-rHSA (D63N, A320T, D494N, D63N/A320T/D494N) を作製した。gly-rHSA の肝移行性は ¹¹¹In 標識した gly-rHSA の血漿中濃度推移及び肝臓移行性により評価した。担体としての機能は、虚血再灌流障害モデル及びアセトアミノフェン誘発肝障害モデルを用いて評価した。

【結果】体内動態実験より、gly-rHSA の中でも D494N, D63N/A320T/D494N は肝臓による高い取り込みを受けた。さらに各種肝障害モデルを用いた検討より、gly-rHSA の NO 付加体である S-ニトロソ化体は肝虚血再灌流障害に対する抗炎症効果を示し、チオール修飾体はアセトアミノフェン誘発肝障害の軽減効果を示した。また、障害の際に低下する GSH / GSSG 比がチオール修飾 gly-rHSA 投与により回復することが明らかとなった。

【考察】今回作製した gly-rHSA は、肝虚血再灌流障害モデル及びアセトアミノフェン誘発肝障害モデルの両方において NO やチオールを輸送することにより障害を軽減した。現在、それぞれの障害のさらなる改善を目指して、NO 付加体やチオール修飾体の投与設計を行っているところである。