

28P-am063

マクロファージによる微粒子製剤取り込み経路とサイトカインの発現
○長尾 剛志¹, 石井 一夫², 廣田 慶司^{1,2}, 友田 敬士郎^{1,2}, 中嶋 武尚²,
牧野 公子^{1,2}, 寺田 弘^{1,2}(¹東京理大薬,²東京理大薬DDS研セ)

【背景・目的】我々は結核や肺がん治療を目的とした DDS の開発に取り組んでいる。そのターゲットは肺胞マクロファージ (Mφ) であり、その異物取り込み機能を利用した微粒子製剤の開発を目的としている。しかしながら、微粒子製剤の取り込み経路や取り込み後の Mφ 内でのシグナル伝達の応答は明らかでない。そこで、本研究では各種阻害剤を用いることにより微粒子製剤の取り込み経路の同定とサイトカインの発現を研究した。

【方法】各種阻害剤存在下、ラット肺胞 Mφ 細胞株である NR8383、マウス Mφ 様細胞株である J774 のポリスチレンラテックス微粒子 (PSL MS)、リファンピシンおよびクマリン 6 を内包した乳酸グリコール酸共重合体微粒子 (RFP-cPLGA MS) に対する貪食能を FACS または顕微鏡により定量した。また、各微粒子取り込みにおけるサイトカインの産生を real-time PCR を用いて測定した。

【結果・考察】Chlorpromazine は PSL MS、RFP-cPLGA MS の取り込みに影響を与えず、EIPA は取り込み効率を優位に減少させたことから、2 つの粒子はマクロピノサイトーシス、ファゴサイトーシスにより取り込まれることが示唆された。また、両細胞株の粒子取り込み効率は MβCD 処理により優位に減少した。J774 はカベオラが存在しないため、この取り込みにはカベオラエンドサイトーシスではなくリピッドラフトの関与が示唆される。以上のことから 2 つの粒子はラフト依存的なマクロピノサイトーシス、ファゴサイトーシスにより取り込まれるが、PSL MS 取り込みにおいて炎症性サイトカインである IL-1β, IL-6 の発現が認められたものの、RFP-cPLGA MS では認められなかったことから PLGA MS は PSL MS と異なった受容体によって認識され Mφ に取り込まれる可能性がある。