

30E17-am01S

リポソーム DDS を応用した脳虚血時における新規脳保護戦略の構築

○福田 達也¹, 石井 貴之¹, 尾山 大¹, 安田 和¹, 上戸 由里佳¹, 浅井 知浩¹,
清水 広介¹, 南野 哲男², 奥 直人¹(¹静岡県大薬・Global COE, ²阪大院医)

【目的】脳梗塞の標準治療として、t-PA による血栓溶解療法が行われているが、投与可能時間が限定されており、適応患者は現状では少ない。我々はこれまで脳梗塞治療への新たな試みとしてナノ DDS を用いた検討を行ってきた。すなわち脳虚血再灌流モデルを用いて、薬物キャリアのリポソームが再灌流後早期に脳虚血部位に到達し、薬剤修飾リポソームを用いた場合に高い脳保護効果を示すことを明らかとした。本研究では、虚血状態でも DDS 製剤が有効に働く可能性について検討を行い、t-PA 処置が有効に行えない患者に対しても治療が可能となる DDS 製剤の開発を目指した。

【方法】病態モデルとして、栓子法による一過性中大脳動脈閉塞 (t-MCAO) ラットを用い、2時間の虚血を施した。まず、レーザードップラー血流計により、手術を施行したモデルの血流の状態を測定した。続いて、蛍光標識したリポソームを虚血開始 1 時間後に投与し、その脳内挙動を観察した。さらに新たに開発した神経細胞保護効果を有する DDS 製剤である FK506 封入 PEG 修飾リポソーム (FK-Lip) (今年会で共同研究者が発表予定) を同様に投与し、その治療効果を検討した。

【結果・考察】t-MCAO ラットにおいて、脳血流を測定した結果、虚血側半球での血流の低下が確認された。またリポソームの脳内挙動を検討した結果、特に虚血コア領域への集積が観察され、さらにその周辺領域への集積も示された。続いて FK-Lip を投与した結果、リポソームの集積に応じた脳細胞傷害抑制効果が得られた。以上より、ナノ DDS が虚血状態においても応用でき、t-PA 処置前あるいは不適応患者に対する脳保護を目的とした新たな治療戦略となる可能性が示された。また、FK-Lip が上記治療戦略を応用した DDS 製剤となることが示唆された。