

# 31P2-am144

フコース修飾 dendriマー / $\alpha$ -シクロデキストリン結合体の NF- $\kappa$ B デコイキャリアとしての有用性評価

○赤尾 千穂<sup>1</sup>, 小野寺 理沙子<sup>1</sup>, 田中 貴弘<sup>1</sup>, 光安 亮輔<sup>1</sup>, 本山 敬一<sup>1</sup>, 東 大志<sup>1</sup>, 有馬 英俊<sup>1</sup> (<sup>1</sup>熊本大院薬)

【目的】肝炎や肝硬変は肝マクロファージ (M $\phi$ ) であるクッパー細胞の過剰な炎症反応により惹起される。この過剰な炎症反応を抑制するために、転写因子 NF- $\kappa$ B に対するデコイオリゴヌクレオチド (NF- $\kappa$ B デコイ) をクッパー細胞選択的に送達することは有用と考えられる。一方、クッパー細胞はフコース (Fuc) を特異的に認識するフコースレセプター (Fuc-R) を高発現しているため、Fuc はクッパー細胞標的リガンドとしての利用が期待される。これまで我々は、 $\alpha$ -シクロデキストリンとポリアミドアミン dendriマーとの結合体 ( $\alpha$ -CDE) が、遺伝子や siRNA キャリアとして有用であることを報告した。そこで本研究では、クッパー細胞選択的 NF- $\kappa$ B デコイキャリアの構築を企図し、 $\alpha$ -CDE に Fuc を修飾した Fuc- $\alpha$ -CDE を調製し、NF- $\kappa$ B デコイ複合体の物性および抗炎症効果について検討した。【方法】Fuc- $\alpha$ -CDE/NF- $\kappa$ B デコイ複合体の粒子径および  $\zeta$ -電位は、ZetaSizer Nano を用いて測定した。リポポリサッカライド (LPS) 刺激後のラット M $\phi$  由来 NR8383 細胞 (Fuc-R (+)) から産生された一酸化窒素 (NO) は Griess 法により定量した。Fuc- $\alpha$ -CDE/NF- $\kappa$ B デコイ複合体の細胞障害性は WST-1 法により検討した。LPS 誘発性肝炎モデルマウスにおける NF- $\kappa$ B デコイ複合体の抗炎症効果は生存率および血清中 AST および ALT を指標に検討した。【結果と考察】Fuc- $\alpha$ -CDE/NF- $\kappa$ B デコイ複合体の粒子径および  $\zeta$ -電位はそれぞれ約 280 nm および 0.4 mV であり、M $\phi$  内に取り込み可能な物性を有することが示唆された。本複合体は、LPS 刺激後の NR8383 細胞からの NO 産生を有意に抑制した。本複合体はチャージ比 100 まで細胞障害性を示さず、安全性に優れることが示唆された。本複合体を肝炎モデルマウスに静脈内投与後のマウス生存率は著しく改善され、AST および ALT の上昇は抑制される傾向を示した。これらの結果より、Fuc- $\alpha$ -CDE は NF- $\kappa$ B デコイキャリアとして有用であることが示唆された。