

## 29Q-am32

マウススポンジ移植モデルを用いた PGI<sub>2</sub> アゴニスト ONO-1301 の血管新生作用機序の検討

○榎川 舞<sup>1</sup>, 森畑 佳奈<sup>1</sup>, 松本 邦夫<sup>2</sup>, 酒井 芳紀<sup>3</sup>, 原口 珠実<sup>1</sup>, 吉田 都<sup>1</sup>,  
内田 享弘<sup>1</sup> (<sup>1</sup>武庫川女大薬, <sup>2</sup>金沢大がん研, <sup>3</sup>小野薬品工業)

【目的】ONO-1301 は PGI<sub>2</sub> アゴニスト作用に TXA<sub>2</sub> 合成酵素阻害作用を併せもつ薬物で, 近年血管新生作用を有することが明らかとなり, 再生医療への応用が期待されている. しかしながら, ONO-1301 の血管新生作用機序の詳細は不明である. そこで, 本研究では, マウススポンジ移植モデルを用い, 血管新生促進因子である肝細胞増殖因子 (HGF) または ONO-1301 による血管新生作用の比較と ONO-1301 の血管新生作用機序の解明を目的として, スポンジ内ヘモグロビン値, HGF 濃度, cAMP 濃度を測定した.

【方法】マウススポンジ移植モデルの作成は, 7 週齢の ddY 系雄性マウスを使用し, 背部にウレタン製スポンジ (厚さ 5 mm, 直径 13 mm) を埋め込んだ. ONO-1301 は, 1, 10, 30  $\mu\text{g}/\text{animal}$ , HGF は, 0.08, 0.17, 0.33  $\mu\text{g}/\text{animal}$  を各々 1 日 1 回 スポンジ内に 2 週間反復投与し, 各投与群における 1, 2 週間後の スポンジ内ヘモグロビン値と HGF 濃度を測定した. 抗 HGF 中和抗体および IP 受容体アンタゴニストは, 腹腔内投与した. スポンジ内ヘモグロビン値の測定は, ヘモグロビンテストワコーを使用し, スポンジ内 HGF および cAMP 濃度の測定は, EIA kit を使用した.

【結果および考察】ONO-1301 投与群のスポンジ内ヘモグロビン値と HGF 濃度は, 1, 2 週間後に有意に上昇した. 一方, HGF 投与群のスポンジ内ヘモグロビン値と HGF 濃度は, 1 週間後に有意に上昇したが, 2 週間後には, それらの濃度は頭打ちとなった. ONO-1301 投与群では, cAMP 濃度は用量依存的に上昇したが, IP 受容体アンタゴニスト同時投与群では, その上昇は認められなかった. 以上より, ONO-1301 は, IP 受容体を介して cAMP 濃度を上昇させ, HGF の産生を促進することで血管新生作用を示すことが明らかとなった.