

28Q-am12

脳梗塞に対する新規脳保護療法の構築に向けたリポソーム DDS の応用

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

【目的】脳梗塞治療では、組織型プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) 投与による血栓溶解療法が標準治療とされている。しかし適応可能条件が極めて限定されているため、適応患者は現状では少なく、新規脳保護薬の開発が求められている。本研究では DDS キャリアであるリポソームの脳虚血時における適応可能性について検討し、血栓溶解療法施工前における新たな脳保護戦略の構築を目指した。

【方法】病態モデルとして、栓子法による中大脳動脈閉塞 (MCAO) ラットを用い、2 時間の虚血を施し、その後血流を再開させた。まず、虚血時に蛍光標識したリポソームを尾静脈投与し、その脳内分布を観察した。続いて、本研究室で開発され、脳保護効果を有する FK506 封入 PEG 修飾リポソーム (FK-Lip) を虚血開始 1 時間後、または血流再開後に投与し、TTC 染色により脳細胞傷害抑制効果の検討を行った。さらに、レーザードップラー血流計を用い、7 日間経時的に脳血流量を測定することで、虚血時に投与した FK-Lip による脳血流不全改善効果を検討した。

【結果・考察】MCAO ラットにおいて、血流が著しく減少しているにも関わらず、虚血時に投与されたリポソームの虚血コアからその周辺領域への集積が認められた。また、脳虚血時に投与した FK-Lip により顕著な脳細胞傷害抑制効果が認められたのに対し、血流再開後に投与した場合にはその効果が確認されなかった。このことから、FK-Lip が虚血時に有効に働くことで、虚血或いはその後の再灌流に伴い生じる脳細胞傷害を抑制したと考察される。さらに、虚血時に投与した FK-Lip は血流再開後の早期、そして投与 3~7 日後において有意に血流改善効果を示した。以上より、リポソーム DDS が脳虚血時に適応でき、血流再開前の脳保護を目的とした補助的治療として応用できることが示唆された。