

## 28Q-am10

エリスロポエチン骨髄デリバリーシステムの構築と腎性貧血治療への応用

○丸山 徹<sup>1,2</sup>, 宮崎 裕理<sup>1</sup>, 田口 和明<sup>1</sup>, 渡邊 博志<sup>1,2</sup>, 宗 慶太郎<sup>3</sup>,  
小田切 優樹<sup>4,5</sup>(<sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>熊本大薬・育薬フロンティアセ, <sup>3</sup>早稲田大先端生命科学,  
<sup>4</sup>崇城大薬, <sup>5</sup>崇城大DDS研)

【目的】現在、腎性貧血治療にはヒトエリスロポエチン(EPO)製剤が繁用されているが、約 40%の患者において治療効果が不十分であるため、より造血能に優れた EPO 製剤の開発が切望されている。そこで我々は、この課題の克服には、EPO の体内動態を制御し、作用部位である骨髄へ効率的・選択的な送達が必要であると考へ、投与量の約 70%が骨髄へ移行するコハク酸修飾リポソームに EPO を内封させた Liposome-EPO を作製し、その製剤特性、骨髄移行性、並びに造血効果について検討した。【方法】Liposome-EPO の生物活性はコロニーアッセイ法により評価した。in vivo 薬効評価は健常及び腎性貧血モデルラビットに、Liposome-EPO 及び EPO を静脈内単回投与し、経日的に各種血球パラメータを測定した。EPO の骨髄移行性は、Liposome-EPO 投与後の骨髄切片の免疫染色により評価した。また、in vitro における Liposome-EPO の骨髄由来マクロファージ(BMMφ)への取り込みについて検討を加えた。【結果及び考察】EPO はリポソームに内包された後でも生物活性を保持していた。健常ラビットにおける薬効評価では、Liposome-EPO 投与群でのみ、血球パラメータの有意な上昇が観察された。同実験条件下において、EPO の骨髄分布を評価したところ、EPO 投与群と比較して、Liposome-EPO 投与群では EPO の骨髄移行性が顕著に増加していた。そこで、腎性貧血モデルラビットを用いて造血効果を比較検討したところ、Liposome-EPO 投与群においてのみ有意な貧血改善効果が認められた。最後に、BMMφ による細胞内取り込み過程を解析した結果、Liposome-EPO は細胞内へ能動的に取り込まれることが明らかとなった。以上の結果から、Liposome-EPO は EPO の効率的な骨髄送達により、腎性貧血に対する有効な新規 EPO 製剤となる可能性が示された。