

30amF-503

ROCK 阻害剤 Y-27632 のリポソーム化による肝虚血再灌流障害に関する検討

○平田 かおり¹, 蔦田 美咲¹, 埴越 崇範¹, 木村 康浩¹, 黒田 慎太郎²,
御厨 美洋², 田代 裕尊², 大段 秀樹², 木平 健治¹ (¹広島大病院薬, ²広島大院医
歯薬 応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

【目的】生体部分肝移植では肝虚血再灌流障害による術後肝不全に陥ることがしばしばみられ、そのメカニズムには ROCK 系を介して活性化した肝星細胞が関与している。そこで、ROCK 阻害剤である Y-27632 の投与による血管拡張作用の肝虚血再灌流障害に対する効果が期待されているが、全身投与では副作用として低血圧が生じることが報告されており、より肝特異的な作用が求められる。本研究では、Y-27632 をリポソーム化することによる肝臓移行の特異性、及びその効果について検討を行った。【方法】Y-27632 をリポソーム (DPPC:CHOL:DPPG=27:20:3 の混合物) に混和させ、Y-27632 のリポソーム体 (LipY) を調製した。肝星細胞への特異性を高めるため、ビタミン A (VA) を添加して同様に Lip-Y (VA-LipY) を調製した。脂肪肝ラットより単離した肝星細胞に Y-27632 単独及び LipY、VA-LipY を添加後、カラーゲンゲルコントラクションアッセイ (CCA) を行った。次に、脂肪肝ラットに緑色蛍光タンパク質 (GFP) のリポソーム体を投与し、肝臓への移行の特異性について検討した。また、肝機能の指標となる AST 値の測定、及び肝血流量の画像化分析を行い、各薬剤投与による肝虚血再灌流後の肝機能や肝血流へ与える影響について検討した。【結果】肝星細胞の CCA では LipY、VA-LipY は Y-27632 単独に比べ低い濃度で Y-27632 と同等の肝星細胞収縮抑制効果を示した。また、GFP-Lip は肝臓に特異的に移行したことが示された。さらに、LipY、VA-LipY いずれも Y-27632 単独時に比べ低用量で肝虚血再灌流後の肝機能、肝血流改善効果を示した。【考察】Y-27632 はリポソーム化することで肝星細胞に選択的に取り込まれ、肝虚血再灌流障害を制御する新規治療薬となる可能性が示唆された。さらに VA を添加することで、より肝特異的な効果が得られることが示された。