

# 30Q-am15S

FK506 封入 PEG 修飾リポソームによる脳虚血 / 再灌流障害治療

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

【目的】脳梗塞治療後には血流再開に伴い、脳が2次的に障害される脳虚血/再灌流障害が生じ、脳梗塞患者の予後を悪化させる。我々はこれまでに虚血/再灌流部位へのリポソームによる薬剤送達が可能であることを明らかとしてきた。さらに、FK506 封入 PEG 修飾リポソーム (FK-Lip) が当障害に対し顕著な脳保護効果を発揮することを見出した。本研究では、FK-Lip の詳細な脳内挙動、さらには長期的な治療効果に焦点を当て検討を行った。

【方法】まず、FK-Lip の体内動態を検討するため、<sup>3</sup>H 標識した FK-Lip を病態モデルラットに再灌流直後に投与し、24 時間後に解剖、各臓器における放射活性を測定した。続いて、病態モデルラットの脳凍結切片を血管内皮細胞に発現している CD31 をマーカーとして染色し、組織学的に FK-Lip の脳内挙動を観察した。さらに、病態モデルラットにおける FK-Lip の治療効果を運動能、および脳血流量を1週間経時的に計測することで評価した。

【結果・考察】非虚血側半球と比較し虚血側半球にて有意に高い放射活性が計測された。従って、FK-Lip は虚血側半球に選択的に集積し、長期にわたり薬理効果を発揮することが示唆された。また、組織学的検討の結果、虚血部位周辺で FK-Lip が広範囲に分布している様子が観察された。FK-Lip が透過性の亢進した細胞間隙から漏出したためと示唆された。さらに、FK-Lip を再灌流直後に尾静脈内投与した群では、コントロール群や同用量の FK506 投与群と比較し、有意に運動機能障害と脳血流不全を改善した。この改善は投与から1週間後においても観察された。

以上のことから、脳虚血/再灌流直後に投与された FK-Lip は障害部位に選択的に送達され、単回投与で長期的に治療効果を発揮することが示唆された。