

30V-am02S

骨粗鬆症モデルマウスへの Zn(bpy)Cl₂ の有効性評価

○石橋 孝文¹, 小野寺 章¹, 岡 若奈¹, 武田 直也¹, 弘内 淳美¹, 峯松 真梨¹, 矢埜 みなみ¹, 山本 麻記子¹, 米倉 玲奈¹, 安池 修之², 中 寛史³, 内山 真伸⁴, 佐藤 雅彦², 鍛冶 利幸⁵, 伊藤 徳夫⁶, 河合 裕一¹(¹神戸学院大薬,²愛知学院大薬,³名大物質科学国際研,⁴東大院薬,⁵東理大薬,⁶阪大院薬)

【目的】本研究グループでは、亜鉛を中心元素とする有機金属錯体ライブラリーの中から、細胞毒性が少なく脂肪細胞分化を抑制する Zn(bpy)Cl₂(以下 Z.34)及び Zn(4,7-di Me Phen)Cl₂·1/2(H₂O) (以下 Z.19)を見出した。さらに Z.34 においては、骨芽細胞の活性化にも寄与することが明らかとなり、Z.34 の亜鉛錯体が肥満を抑制し、骨形成を促進する作用があると考えられた。本研究では、Z.34 及び Z.19 の生体(マウス)毒性評価と共に、骨粗鬆症モデルマウスを用いた骨形成への影響を検討した。

【材料及び方法】毒性試験は、ddY 系の 5 週齢・雌性マウスを用いた。毒性評価は、1 週間に 3 回の反復投与による生存率と血中の肝臓・腎臓などの機能マーカーを解析した。骨粗鬆症モデルマウスは、ddY 系の 12 週齢・雌性マウスから卵巣を摘出し(OVX)、低カルシウム餌での飼育により作製した (LowCa)。骨粗鬆症の病態は、大腿骨を対象に、X 線イメージングシステム IVIS®などを用いて評価した。亜鉛錯体の処置は、3.8, 15.2 mg Zn/kg で腹腔内へ投与した。

【結果及び考察】15.2 mg Zn/kg の Z.34、Z.19 反復投与 (3 回/週) により、生存率の低下、及び血中機能マーカーの増悪が観察された。一方、3.8 mg Zn/kg の反復投与では、これら毒性は観察されなかった。そこで、3.8 mg Zn/kg の条件で、OVX-LowCa モデルマウスへの影響を解析した。また本解析では、医薬品に用いられている ZnSO₄ を亜鉛イオンの比較対照に用いた。その結果、OVX-LowCa によるマウス大腿骨の骨密度の低下は、Z.34 で改善され、Z.19 及び ZnSO₄ では改善しなかった。以上の結果は、これまでの *in vitro* のデータを強く裏付けるものであり、現在、*in vivo* における亜鉛錯体 Z.34 の効果について詳細に検討を進めている。