

27R-am03

ステルス型ナノ粒子を用いた、肺高血圧症治療薬の開発

○石原 知明¹, 水島 徹¹ (¹慶應大薬)

【目的】プロスタグランジン₂ (PGI₂) およびその誘導体は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対して効果的な治療薬である。しかしながら、血中半減期が短いために持続投与や頻回投与が必要であることや全身分布に伴う副作用発現率が高いことが知られている。そこで、徐放能と病変部位へのターゲティング能を併せもつ PGI₂封入ナノ粒子製剤の開発を目的に研究を行った。

【方法】PGI₂誘導体であるベラプロストナトリウム (BPS) をポリ乳酸とポリエチレングリコールからなるナノ粒子に封入した製剤を作製した。病変部位への集積は蛍光物質であるローダミンSを封入したナノ粒子 (RS-NP) を用いて検討した。BPS封入ナノ粒子の薬理効果は、2種類のPAH病態モデル (モノクロタリンモデルおよび低酸素暴露モデル) を作製し、評価した。

【結果】粒子径120 nm程度のBPS封入ナノ粒子を8種類作製した。ナノ粒子の*in vitro*における放出試験および*in vivo*における血中動態の結果をもとに、最も有用な粒子 (BPS-NP) を選択した。次に、BPS-NPと同様の方法で作製したRS-NPを用いて、PAH病態モデルにおけるナノ粒子の血管病変部への集積性を評価した。その結果、粒子化する事により、血管病変部位への集積性が著明に増大した。また、BPS-NPとBPSの薬理効果をモノクロタリンモデルで比較したところ、BPS-NPはBPSに比べて低用量かつ低頻度の投与でも、肺動脈リモデリングおよび右心室肥大に対して同程度の抑制効果を示した。さらに、低酸素暴露モデルにおいても、BPS-NPは肺動脈リモデリングおよび右心室肥大を顕著に抑制した。

【考察】BPS-NPはPGI₂製剤の欠点を克服した、徐放性とターゲット性を併せ持つ新しいPGI₂製剤と考えられ、肺動脈性肺高血圧症治療薬としての応用が期待される。