

280-pm02

肺気腫モデルマウスにおけるシンバスタチンによる肺胞回復と体内動態
○廣岡 志穂美¹, 上野 美咲¹, 福田 聡子¹, 廣田 孝司¹ (¹東京理大薬)

【目的】肺気腫は COPD の主病態の一つであり、未だ根本治療法は確立されていない。しかし近年、elastase 誘導肺気腫モデルマウスにおいて、Simvastatin (Simva) の投与量依存的な肺胞回復効果が報告された。本研究では Dexamethasone (Dex) 肺気腫モデルマウスにおける肺胞回復効果に対する投与量依存性の有無を確認し、体内曝露量との相関、さらに投与経路についても検討することを目的とした。

【方法】生後 3-14 日に Dex を連続皮下投与することで肺気腫モデルマウスを作製した。生後 42-53 日に Simva を連続腹腔内投与、および経口投与することで治療処理を行った。生後 90 日に肺を摘出し、パラフィン薄切片を作製し形態的に観察した。肺胞回復効果を定量的に評価するために、平均肺胞壁間距離 (Lm) を測定し、得られた Lm 値から回復率を算出した。また、Simva の体内曝露量を測定するため、腹腔内、および経口投与後、経時的に採血を行い、血漿中濃度を測定した。また、投与後経時的に肺を摘出し、肺中濃度も測定した。

【結果および考察】Dex モデルマウスにおいて、Simva の肺胞回復効果が確認されたが、4-100 $\mu\text{g}/\text{mouse}/\text{day}$ の範囲では投与量依存性は低かった。また、腹腔内および経口投与における投与量、それぞれ 4 $\mu\text{g}/\text{mouse}$ および 20 $\mu\text{g}/\text{mouse}$ の体内曝露量は同程度であり、その際も肺胞回復率も同程度であった。20 $\mu\text{g}/\text{mouse}$ の投与量は、臨床における Simva の最大投与量にほぼ等しく、この投与量でマウスで 60%程度の肺胞回復効果が観察されたことから、ヒトにおいても同様な効果が期待された。今後は分化誘導能により肺胞回復効果を示す ATRA のように、Simva とは作用標的の異なった薬物との併用効果を検討する予定である。