

28T-pm16

腎疾患時におけるアルブミンダイマーの体内動態評価

○田口 和明¹, 山崎 啓之¹, 安楽 誠¹, 瀬尾 量¹, 川井 恵一², 丸山 徹³, 小松 晃之⁴, 小田切 優樹¹ (¹崇城大薬, ²金沢大院, ³熊大院薬, ⁴中央大理工)

【目的】ヒト血清アルブミン (HSA) は臨床現場において循環血流量の是正や低アルブミン血症患者へのコロイド浸透圧の改善などに用いられている。しかしながら、重症腎疾患を初め、血管外漏出や糸球体濾過が亢進した病態時では、HSA の血管内保持時間は十分に保てず、本来 HSA の持つ薬理効果の低下が懸念される。本研究では、分子サイズを大きくすることで HSA の血管外漏出を抑制できると考え、HSA に唯一遊離状態で存在する ³⁴Cys 残基を 1,6-bis(maleimido)hexane で化学的に架橋した HSA 二量体 (HSA dimer) を作製し、血管外漏出が亢進した病態モデル動物での有用性について体内動態学的観点を中心に検討した。

【方法】ネフローゼモデルラットはアドリアマイシン (9 mg/kg) を静脈内投与することにより作製した。糖尿病モデルラットはストレプトゾトシン (60 mg/kg) を静脈内投与することで作製した。体内動態実験は各病態モデルラットにインジウム標識した HSA 単量体 (¹¹¹In-HSA monomer) または ¹¹¹In-HSA dimer をタンパク量として 1 mg/kg で静脈内投与し、血中滞留性、臓器分布を評価した。

【結果及び考察】ネフローゼモデルラットにおいて ¹¹¹In-HSA dimer の血中滞留性は ¹¹¹In-HSA monomer と比較して、約 2 倍に向上し、この血中滞留性の向上は ¹¹¹In-HSA dimer の腎臓への分布及び尿中排泄量の抑制に起因すると考えられた。また、糖尿病モデルラットにおいても ¹¹¹In-HSA dimer の血中滞留時間は ¹¹¹In-HSA monomer より約 1.5 倍に延長していた。さらに、HSA dimer は脂肪酸付加インスリンアナログ (insulin detemir, insulin degludec) 及び GLP-1 receptor agonist (liraglutide) のタンパク結合性も維持していた。以上の結果から、HSA dimer は HSA の血管外漏出が亢進した病態下において、新規の血漿増量剤としての有用性が期待される。