

28T-pm13S

長期血中滞留型リベロマイシン A 含有リポソームの体内動態

○中村 芳¹, Konstanty WIERZBA^{1,2}, 阿部 卓哉¹, Suresh PANTHEE², 高橋 俊二², 川谷 誠², 長田 裕之², 杉林 堅次¹, 徳留 嘉寛¹ (¹城西大薬, ²理研)

【目的】リベロマイシン A (RM-A) は放線菌 *Streptomyces reveromyceticus* が産生するポリケチド化合物である。骨粗鬆症や骨関連疾患への利用が期待されている化合物であり、これまでに破骨細胞選択的にアポトーシスを誘導し骨吸収を阻害すること、卵巣摘出マウスに作用させると骨量の低下をおよそ 60%抑制することが報告されてきた。しかし遊離の RM-A は半減期が短いため、血中濃度を高めることにより、より効果的に使用することを目的とし、長期血中滞留型リポソームに RM-A を含有させ、その体内動態を調べた。【方法】長期血中滞留型のリポソームは 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)、Cholesterol (CHOL)、1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[maleimide (polyethylene glycol)-2000] (DSPE-PEG2000) をそれぞれクロロホルムに溶解後、モル比 8:8:1 の割合でナス型フラスコに入れ、さらに RM-A を加えて薄膜法により作製した。作製したリポソームを雄性 ddY マウスの尾静脈より投与後、経時的に血液及び主要臓器を採取し、血漿中、臓器中の RM-A の濃度を LC-MS により測定した。【結果】作製したリポソームの粒子径は約 130 nm、ゼータ電位は約 -25 mV であり、90%FBS 中 37°C で 72 時間放置しても、リポソームから RM-A の放出は見られなかった。RM-A 単独投与時の血漿中 RM-A は 120 分後には体内から消失するのに対し、長期血中滞留型リポソームに含有させた RM-A は 12 時間以上血漿中に滞留した。組織中では RM-A は検出されなかった。【考察】RM-A は長期血中滞留型リポソームに含有させることで RM-A 溶液の投与と比較して血漿中に有意に長く滞留することが明らかになった。RM-A はリポソーム化することによって有効性を高めることが期待される。