

超音波応答性ナノバブルによる脳指向 DDS における脳内への薬物動態の評価  
○ 淵上 由貴<sup>1</sup>, 三浦 雄介<sup>1</sup>, 小川 昂輝<sup>1</sup>, 萩森 政頼<sup>1</sup>, 麓 伸太郎<sup>1</sup>, 川上 茂<sup>1</sup> (<sup>1</sup>長崎大  
院医歯薬)

【目的】超音波応答性ナノバブルと脳への超音波照射を組み合わせた方法では、キャビテーションやオシレーションを介して血液脳関門の透過性が一時的に亢進すると考えられている。一方、詳細な透過亢進時間や薬物や遺伝子が導入される細胞は不明なままである。そこで本研究では、超音波応答性ナノバブルと超音波照射による脳への薬物・遺伝子デリバリーの確立を目指し、脳内薬物動態解析を通じた血液脳関門透過性亢進時間の検討や遺伝子導入部位の評価をおこなった。

【方法】ddY マウスに対し、ナノバブルとフルオロウラシル(5-FU)の併用投与もしくはバブルリポポリプレックスの単独投与をおこない、脳組織に対して超音波照射をおこなった。5-FU の脳内動態は脳マイクロダイアリス法を用いて評価した。また、プラスミドによる脳内発現は、超音波照射後に取り出した脳組織中のルシフェラーゼ活性と組織学的解析により評価した。

【結果】ナノバブルと 5-FU を併用して超音波照射した結果、5-FU の脳移行は少なくとも 24 時間みられたが、バブルリポポリプレックス投与後の血液脳関門透過性亢進は 24 時間で非処置群と同程度まで回復していた。また、バブルリポポリプレックスと超音波照射により血管内皮への遺伝子導入がみられたが、ガスの封入性を向上させることで、血管外組部位への遺伝子導入が観察された。

【考察】今回用いた条件では、ナノバブルと超音波照射によって、血液脳関門透過性の亢進は少なくとも 24 時間程度持続する可能性が示された。また、ナノバブルのガスの封入効率の違いにより、薬物や遺伝子の導入部位が血管内皮または血管外部位と異なっていたことから、条件を最適化することにより、薬物・遺伝子の導入部位を制御できることが示唆される。