

25PB-am119

鼻腔内投与による生理活性ペプチド CPN-116 の脳内送達

○坂根 稔康¹, 田中 晶子², 竹村 有希², 前田 千晶², 湯谷 玲子¹, 寺岡 麗子¹, 武田 康嗣³, 高山 健太郎³, 草森 浩輔², 勝見 英正², 林 良雄³, 山本 昌² (¹神戸薬大, ²京都薬大, ³東京薬大)

【背景・目的】ニューロメジン U はブタ脊髄より単離された神経ペプチドで、視床下部で高発現する FM4 受容体に対する内因性リガンドである。FM4 は食欲制御やエネルギー代謝調節に関与し、肥満の分子機構に密接に関与していることが知られている。CPN-116 は FM4 に対する選択的アゴニストペプチドであるが、CPN-116 を肥満治療薬として応用するためには、脳への送達が不可欠である。本研究では CPN-116 を効率よく脳内に送達する戦略として、鼻腔内投与に注目し、鼻腔内投与後の CPN-116 の体内動態、脳内移行性及び薬理効果を検討した。

【方法】in vivo 吸収実験：CPN-116 を Wistar 系雄性ラットの静脈内あるいは鼻腔内に投与した後、経時的に採血し、血漿中濃度の経時変化を得た。CPN-116 の測定には LC/MS を用いた。in vivo 脳内移行性：¹¹¹In で標識した CPN-116 を ddy 系雄性マウスの鼻腔内に投与した。その後、脳を採取し、脳内放射活性を測定した。

in vivo 薬理効果実験：CPN-116 をマウスの腹腔内又は鼻腔内に投与した。その後、経日的に体重及び摂食量を測定した。また、FM4 受容体を介した薬理効果の指標として、corticosterone (CCS) の血漿中濃度を測定し、薬理効果の詳細を検討した。

【結果・考察】CPN-116 鼻腔内投与後の吸収率は約 20% で、予想以上に吸収性は良好であった。一方、¹¹¹In-CPN-116 を鼻腔内に投与した後の脳内放射活性は腹腔内投与群に比べて高く、鼻腔内投与により CPN-116 を効率よく脳内に送達できる可能性が示唆された。さらに、薬理効果を評価した結果、CPN-116 の鼻腔内投与群のマウスにのみ、投与量に依存した有意な体重及び摂食量の抑制が観察された。同時に、血漿中 CCS 濃度も高い値を示したことから、鼻腔内投与による CPN-116 の脳内送達の可能性を薬理効果でも確認することができた。