

28X-am07S

慢性腎臓病の進行抑制を指向したインドール吸着ポリマーナノ粒子の創製
○沖嶋 杏奈¹, 小出 裕之¹, 星野 友², 江上 寛通³, 濱島 義隆³, 浅井 知浩¹, 奥 直人¹ (¹静岡県大院薬・医薬生命化学, ²九大院工, ³静岡県大院薬・医薬品創製化学)

【目的】超高齢社会への突入とともに、慢性腎臓病 (CKD) 患者が年々増加しており、医学的・社会的に大きな問題となっている。CKD の進行には、尿毒素であるインドキシル硫酸 (IS) による、腎尿細管での活性酸素種の産生が深く関与している。IS はタンパク質由来のインドールが消化管吸収を受け、代謝されることにより生ずる。従って、IS の前駆体であるインドールの消化管吸収阻害が、血中 IS 減少、ひいては CKD の進行抑制につながる最大的手段であると考えられている。我々はこれまでに、多官能性ポリマーナノ粒子 (NPs) がマウス血液中において標的タンパク質と強固に結合し、その機能を中和可能であることを明らかにしてきた。本研究では消化管でインドールを吸着し、その吸収を阻害する NPs を新たに合成することで、CKD の進行抑制に向けた新規医薬品としての応用を試みた。

【方法】インドール吸着 NPs の開発に向けて、疎水性モノマーや架橋剤の構造と配合比を変えて数種類の NPs を合成した。初めに、NPs とインドールを 10 秒間混合した後に超遠心分離を行い、NPs のインドール吸着能を評価した。次に、小腸上皮様細胞株 Caco-2 細胞を用いて、NPs によるインドール吸収阻害効果を評価した。NPs の吸着選択性は、3 種のインドール類似化合物、及びシアノコバラミンを用いて検討した。最後に、経口投与後の NPs の体内動態測定のために、放射標識 NPs をマウスへ経口投与し、24 時間後に各臓器及び糞中の放射活性を測定した。

【結果】モノマー組成を最適化した NPs は、多量のインドールを素早く特異的に吸着した。さらに、NPs は大部分が分解、吸収を受けることなく体外へ排泄されることが明らかになった。以上より、NPs は消化管でインドールを選択的に吸着することで、CKD の進行を抑制し得ることが示唆された。