

21PO-am299S

脳アミロイドーシス治療薬としての dendrimer / シクロデキストリン 結合体の可能性評価

○横山 龍馬¹, 小野寺 理沙子², 東 大志^{1,3}, 本山 敬一¹, 有馬 英俊^{1,4} (熊本大院薬,²熊本大薬,³熊本大院先端機構,⁴熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

【目的】当研究室ではこれまで、グルクロニルグルコシル-β-シクロデキストリン (GUG-β-CyD) と PAMAM dendrimer (generation 3 ; G3) との結合体 (GUG-β-CDE (G3)) が、遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して、治療効果を有することを明らかにした。しかし、GUG-β-CDE (G3) の血液脳関門 (BBB) 透過性は極めて低いため、GUG-β-CDE (G3) を脳アミロイドーシスへ応用することは困難である。一方、我々は最近、新規脳移行性リガンド X を見出した。そこで本研究では、リガンド X 修飾 GUG-β-CDE (G3) (X-GUG-β-CDE (G3)) を新規に調製し、BBB 透過型アルツハイマー (AD) 治療薬としての可能性を評価した。

【方法】X-GUG-β-CDE (G3) の Aβ 線維形成抑制効果および溶解効果は、Thioflavin-T assay により検討した。また、ヒト脳毛細血管内皮細胞である hCMEC/D3 細胞およびヒト神経芽細胞である SH-SY5Y 細胞をそれぞれ Transwell の上層および下層に播種することで、*in vitro* BBB モデルを作製し、X-GUG-β-CDE (G3) の BBB 膜透過性を評価した。

【結果・考察】*In vitro* において、X-GUG-β-CDE (G3) は、Aβ 線維形成抑制効果を示した。さらに、形成後の Aβ 線維に対して、X-GUG-β-CDE (G3) は、溶解効果を有することが示唆された。*In vitro* BBB モデルにおいて、GUG-β-CDE (G3) よりも、優れた BBB 膜透過性を示した。さらに、X-GUG-β-CDE (G3) は、GUG-β-CDE (G3) と比較して、hCMEC/D3 単層膜を透過後、SH-SY5Y 細胞内へ顕著に取り込まれることが示唆された。以上のことから、X-GUG-β-CDE (G3) は、BBB を突破可能な新規 AD 治療薬として可能性を有することが示唆された。