

### 1-B-25\* Rhodamine 標識 PEG 修飾リポソームによる ABC 現象誘導の解明

山口 美智子<sup>1)</sup>、内藤 陽子<sup>1)</sup>、青枝 大貴<sup>2,3)</sup>、石井 健<sup>2,3)</sup>、白石 貢一<sup>4)</sup>、  
横山 昌幸<sup>4)</sup>、米谷 芳枝<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>星薬科大学 医薬品化学研究所、<sup>2)</sup>独立行政法人 医薬基盤研究所 アジュバント  
開発プロジェクト、<sup>3)</sup>大阪大学・免疫学フロンティア研究センター ワクチン学、

<sup>4)</sup>東京慈恵会医科大学

Accelerated Blood Clearance (ABC) 現象とは、PEG 修飾リポソーム (SL) を繰り返し投与すると、2 回目投与時において急速なクリアランスが起こり、製剤の体内動態が変化する現象である。これまで本研究室では ABC 現象を Gd 封入りポソームで測定してきたが、脾臓でのリポソームの取り込みを可視化するために rhodamine を用いて体内動態を調べることにした。本研究では rhodamine 標識 PEG 修飾リポソーム (Rho-SL) を用いて 2 回目投与量による血中濃度変化を調べた。初回に ABC 群に SL を尾静脈内投与、その 1 週間後に 2 回目として Rho-SL を各投与量で投与し、その後に血中滞留性の評価と 6h 後の臓器切片の観察を行った。投与量 10、20  $\mu\text{mol total lipid / kg}$  で ABC 現象が確認できたが、それ以上では確認できないことが明らかになった。切片画像から、脾臓ではリポソームは赤脾髄 (red pulp) に優位に分布し、取り込みには貪食細胞の関与が示唆された。また肝臓についても、同様の細胞が主に取り込んでいることが考えられた。

### 1-B-26\* VB<sub>1</sub> 誘導体フルスルチアミン塩酸塩、静脈内投与後の脳移行性評価

飯村 諒、池田 圭孝、新津 加奈子、田中 晃、金沢 貴憲、高島 由季、  
岡田 弘晃

東京薬科大学 薬学部 医療薬物薬学科

脳内ビタミン B<sub>1</sub> (VB<sub>1</sub>) 不足により運動失調などを生じるウェルニッケ脳症の治療法として VB<sub>1</sub> ないし VB<sub>1</sub> 誘導体の静脈内投与が行われている。しかし、これまで詳細な脳移行性を評価した報告は少ない。そこで本研究では、VB<sub>1</sub> 誘導体であるフルスルチアミン塩酸塩 (FST) と親化合物であるチアミン塩酸塩 (T) の静脈内投与後の脳移行性について検討するため、0.1、1、100 mg/kg の FST および T をラット下肢大腿静脈に投与し、一定時間後に摘出した脳のホモジナイズ液中の T および T 代謝物量を HPLC で測定した。その結果、0.1、1 mg/kg で投与した場合、FST、T 投与群間で脳内の T および T 代謝物量に違いは認められなかったが、100 mg/kg で投与した場合 T 投与群に比べ FST 投与群の T および T 代謝物量の顕著な増大が認められた。以上より、FST の高投与療法では脳内移行性が顕著に増加し、VB<sub>1</sub> 欠乏病態の有用な治療手段となることが示唆された。

### 1-B-27\* 超音波応答性マンノース修飾リポプレックスを用いた ICAM-1 siRNA 送達による肝虚血再灌流性傷害の抑制

運 敬太<sup>1,2)</sup>、川上 茂<sup>1)</sup>、吉田 允<sup>1)</sup>、樋口 ゆり子<sup>1)</sup>、鈴木 亮<sup>3)</sup>、丸山 一雄<sup>3)</sup>、  
山下 富義<sup>1)</sup>、橋田 充<sup>1,4)</sup>

<sup>1)</sup>京都大学大学院 薬学研究科、<sup>2)</sup>日本学術振興会、<sup>3)</sup>帝京大学 薬学部、

<sup>4)</sup>京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)

我々が開発した超音波応答性マンノース修飾リポプレックスを利用した核酸導入法では、肝血管内皮細胞に対する効率的な核酸医薬の送達が可能である。この肝血管内皮細胞では、外科手術等に伴う肝虚血再灌流性傷害発生時に細胞間接着因子 (ICAM-1) が発現誘導され、好中球浸潤に強く関与することが報告されている。そこで本研究では、ICAM-1 siRNA の肝血管内皮細胞への選択的送達による肝虚血再灌流性傷害の抑制効果を検討した。肝虚血再灌流性傷害モデルマウスを作製し検討した結果、超音波応答性マンノース修飾リポプレックスを用いて ICAM-1 siRNA を肝血管内皮細胞に送達することで、肝虚血再灌流性傷害に伴う ICAM-1 発現や炎症性サイトカイン産生、並びに ALT/AST 活性の上昇の有意な抑制効果が認められた。以上、超音波応答性マンノース修飾リポプレックスを利用した ICAM-1 siRNA 送達が、肝虚血再灌流性傷害の抑制に有効である可能性が示唆された。