

アシアロフェツインを利用した マイトマイシンCの肝へのターゲッティング

金尾義治, 田中哲郎, 井口定男

Chem. Pharm. Bull. 39(4)999-1003 (1991)

Targeting of Mitomycin C to the Liver by the Use of Asialofetuin as a Carrier

Yoshiharu KANEO, Tatsuro TANAKA and Sadao IGUCHI

ABSTRACT Desialylated fetuin (asialofetuin) was adopted as a carrier for introducing drugs in parenchymal liver cells. Mitomycin C, as a model guest-compound, was covalently attached to asialofetuin through a spacer of the succinyl group. The asialofetuin-mitomycin C conjugate contained 4.4w/w% of mitomycin C and liberated it gradually at physiological conditions ($t_{1/2}=37\text{h}$). The survival time of the conjugate in rat blood circulation was significantly smaller than that of the non-desialylated fetuin conjugate; the elimination half-life was 7.3 min after intravenous injection. At 30 min after injection of the conjugate in rats, 40% of the dose was present in the liver. Parenchymal cells in the liver selectively took up the conjugate, which was highly distributed to the lysosomal fraction in the cell. The greater uptake of the conjugate by hepatocytes reflected the increased excretion in the bile; totally 10.4% of the dose was recovered.

抄録 肝への薬物送達系として、アシアロフェツイン (AF) の利用を試みた。マイトマイシンC (MMC) をモデル薬物として選び、これをコハク酸を介してAFに共有結合させた。その結果、結合体は4.4%のMMCを含有し、生理的条件下で徐々にMMCを遊離した。一方、ラットにおいて、結合体はフェツインとMMCの結合体と比べて血中からすばやく消失し、静注後30分では投与量の約40%が肝へ分布した。更に、結合体は肝実質細胞へ選択的に取り込まれ、細胞内のリソゾーム分画へ高濃度で分布することが明らかになった。また、MMCとしての胆汁排泄量は、AFとの結合により投与量の約10%に増加した。これらの知見から、AFは肝のみならず胆道系への

薬物送達系としても有用であることが示唆された。