

クラスターデキストリンの体内動態研究 －生分解性高分子担体としての利用性－

田口恭子、金尾義治、田中哲郎

薬剤学, 69(5), 373-383 (2009)

Biodisposition of Cluster Dextrin as a Biodegradable Drug Carrier

Kyoko Taguchi, Yoshiharu Kaneo and Tetsuro Tanaka

ABSTRACT: Cluster dextrinTM (CDex, Highly-branched cyclic dextrin) produced from starch, is a glucose polymer which has a cyclic structure in the molecule. Despite its large molecular weight (462 kDa), CDex is highly water-soluble and easily digested with enzymes such as α -amylase. First, the hydroxyl group of the sugar ring of CDex was reacted with octamethylenediamine (OMD) by 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) activation method. The obtained product (CDex-OMD) was then labeled with FITC via the amino residue of CDex-OMD. A systemic kinetic analysis of FITC-labeled CDex-OMD (CDex-OMD-F) in rats was carried out by using both a spectrofluorometer and a specific high-performance size-exclusion chromatography (HPSEC). Intravenously administered CDex-OMD-F was rapidly eliminated from the blood circulation followed by an appreciable excretion into the urine. HPSEC analysis showed that CDex-OMD-F was quickly degraded into small molecules (~ 6 kDa) in the blood. On the other hand FITC-labeled CDex (FCDex) was successfully synthesized by the modified method of de Belder and Granath. Sugar hydroxyl groups of the FCDex were partially activated by periodate oxidation in order to acquire the aldehyde groups to which guest molecules can be bound. The rate of enzymatic degradation of FCDex was controlled by the degree of oxidation. It was found that high NaIO_4 -treatment extended the blood persistence of FCDex injected intravenously. The prolongation of the circulation time resulted in a high liver uptake followed by a marked fecal excretion. It was suggested that CDex is a liver-specific drug carrier whose biodegradability is controllable with attaching a guest molecule by the NaIO_4 -oxidation method.

抄録 クラスターデキストリンTM (CDex、高度分岐環状デキストリン) はデンプンから得られる多糖類で、分子内に環状構造を有する。高分子量 (462 kDa) にもかかわらず、水溶性が極めて高く、また、 α -アミラーゼなどの体内消化酵素により容易に消化される。最初に、1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) で活性化した CDex の水酸基にオクタメチレンジアミン (OMD) を導入した。そして、得られた CDex-OMD の OMD のアミノ基末端を FITC で標識した。ラットにおける CDex-OMD-F の体内動態は、蛍光法並びに高速排除クロマトグラフィー (HPSEC) により測定した。静注後、CDex-OMD-F は血中か

ら速やかに消失し、ほとんどが尿中に排泄された。HPSECの分析によると、血中では瞬時に分子量6 kDaまで消化されることが分かった。また、CDexのFITC標識体(FCDex)は、de BelderとGranathの方法を改良して初めて合成することが可能となった。さらに、ゲスト分子を結合させるために、FCDexの水酸基を部分的に過ヨウ素酸で酸化しアルデヒド基を生成させた。FCDexの酸化度によって生分解性が調節され、酸化度を上げることでFCDexの血中滞留性を上げることができた。その結果、肝臓への取り込みが高くなり、糞中への排泄が著しく増加した。CDexは、過ヨウ素酸酸化法によりゲスト分子を結合させることで、生分解性が調節可能な肝移行性薬物担体として利用できることが示唆された。