

26KB-am09

アルブミン-チオレドキシシン融合タンパク質の体内動態と生理作用について

○中城 圭介^{1,2}, 生田 祥太郎¹, 異島 優¹, 岩尾 康範¹, 丸山 徹¹, 小田切 優樹¹
(¹熊本大院薬, ²ニプロ医薬研)

【目的】チオレドキシシン (Trx) は分子量約 12 kDa の抗酸化、抗炎症作用を有する多機能タンパク質である。これまでに様々な病態モデルを使用した実験において、Trx がもたらす有益な生理作用が報告されてきた。しかしながら、その生体内における半減期は短く、医薬への応用を考えた場合、血中滞留性の向上が不可欠である。そこで我々は、血中に豊富に存在し、血中滞留性や生体適合性の高いヒト血清アルブミン (HSA) に着目し、HSA と Trx の融合タンパク質 (HSA-Trx Fusion) を作製し、その機能評価を行った。

【方法】タンパク質の発現を *Pichia* 酵母にて行い、精製を行ったのち分子量ならびに純度は、SDS-PAGE、Western blot により確認した。立体構造の評価として、遠紫外領域の CD スペクトルを測定した。Trx が有する還元活性を、Insulin reducing assay により評価した。また体内動態は、HSA, Trx, HSA-Trx Fusion を ¹¹¹In にてラベル化してマウスに投与後、経時的に血液・臓器を採取した。さらに、LPS、D-galactosamine の投与により敗血症モデルマウスを作製し、生存率を評価することで HSA-Trx Fusion の生体における保護効果について検討した。

【結果および考察】SDS-PAGE、Western blot、さらに CD スペクトルの結果より HSA-Trx Fusion が HSA に類似した分子量サイズならびに立体構造を保持していることを確認した。また Insulin reducing assay より、HSA-Trx Fusion は Trx と同様の還元活性を有すること、さらにその血中滞留性は Trx と比較して大幅に向上し、HSA と類似した体内動態を示すことが明らかとなった。敗血症モデルマウスに対し HSA-Trx Fusion は、有意に生存率を向上させ、生体内において有益な生理活性を持つことが示唆された。