

26KB-am06

劇症肝炎治療を目的とした新規還元型高分子チオールの開発

○西山 和志¹, 勝見 英正¹, 廣崎 力也¹, 長嶺 成美¹, 西川 元也², 山本 昌¹ (京都薬大,²京大院薬)

【目的】活性酸素および活性窒素種による生体分子の酸化は、劇症肝炎など多くの病態の発症および進行に参与していることから、生体分子の酸化還元反応は生体機能を制御する上で重要である。なかでも、タンパク質システイン残基のチオール基の酸化還元反応に伴う活性調節機構 (レドックス制御) は、生体のホメオスタシス維持に大きく寄与している。従って、還元型のチオールを医薬品として体外から投与することが、活性酸素および活性窒素種により惹起される疾患・障害に対する有効な治療法として期待される。しかしながら、システインやグルタチオンなどの既存のチオール化合物は低分子であり、体内からの消失が速く、十分量のチオールが疾患部位に供給されないという欠点を有する。そこで本研究では、LPS により惹起される劇症肝炎をモデル疾患として取り上げ、その効率的抑制を目的として、化学修飾により機能性分子を導入した牛血清アルブミン (BSA) 誘導体にチオール基を多数導入した新規還元型高分子チオールを開発した。

【方法】血中滞留性の向上を目的として、BSA に polyethylene glycol (PEG) 修飾を施した。得られた PEG-BSA に N-succinimidyl S-acetylthioacetate (SATA) を結合し、1 分子当たり 18 個の還元型チオール結合体 PEG-BSA-SH を得た。体内動態の評価には ¹¹¹In 標識体を用いた。

【結果・考察】静脈内投与後の PEG-BSA-SATA は高い血中滞留性を示した。LPS 腹腔内投与により作成した劇症肝炎モデルマウスに対して、PEG-BSA-SH を静脈内投与したところ、生理食塩水およびシステイン投与群と比較して、肝臓障害の指標である血漿中 AST、ALT 活性の上昇が顕著に抑制された。以上より、PEG-BSA-SH は LPS による劇症肝炎を効率よく抑制可能であることが示された。