

還元型高分子チオールによる劇症肝炎抑制機構の解明

○勝見 英正¹, 西山 和志¹, 岡本 陽香¹, 廣崎 力也¹, 坂根 稔康¹, 西川 元也², 山本 昌¹ (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関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。従って、生体の酸化還元状態を広範に制御可能な還元型チオールの投与が、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。我々は、第128年会において、抗酸化効果と血中滞留性に優れた新規還元型高分子チオール (PEG-BSA-SH) を開発し、活性酸素および活性窒素種を産生させる lipopolysaccharide (LPS) が惹起する劇症肝炎モデルに対して PEG-BSA-SH が顕著な障害抑制効果を示すことを明らかにした。そこで本研究では、その肝臓障害抑制機構の解明を目的に種々の検討を行った。

【方法】血中滞留性の向上を目的として、牛血清アルブミン (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。LPS 腹腔内投与により劇症肝炎モデルマウスを作成し、PEG-BSA-SH 静脈内投与後の肝臓血流量を血流画像化装置により測定した。さらに、肝臓中過酸化脂質量ならびに血漿中 NO 酸化物濃度の測定も併せて行った。

【結果・考察】PEG-BSA-SH の静脈内投与により、劇症肝炎モデルでの肝臓血流量低下が顕著に抑制された。また、PEG-BSA-SH 投与により肝臓中過酸化脂質や iNOS 由来の血漿中 NO 酸化物濃度の上昇も顕著に抑制されたことから、PEG-BSA-SH による肝臓保護効果には、肝臓血流量の改善効果と過剰な活性酸素や NO による直接的な組織障害の抑制が寄与することが示された。