

カタラーゼ発現 Ad ベクター前投与による肝虚血再灌流障害予防に関する研究  
○良 正博<sup>1,2</sup>, 櫻井 文教<sup>1</sup>, 近藤 昌夫<sup>2</sup>, 川端 健二<sup>1</sup>, 八木 清仁<sup>2</sup>, 水口 裕之<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>医薬基盤研, <sup>2</sup>阪大院薬)

【目的】虚血再灌流障害(IRI)とは、臓器移植などの際の血流遮断により低酸素状態に陥った部位に、血流が再開して急激に酸素が供給されることで引き起こされる重篤な組織障害である。これまでに心臓や肝臓をはじめとする多くの臓器で IRI が臓器移植などの予後と密接に関係していることが報告されており、その予防法の開発は重要な課題である。IRI は再灌流時に発生する活性酸素種(ROS)が原因であることから、本研究では、ROS 除去酵素の 1 つであるカタラーゼを発現するアデノウイルス(Ad)ベクターを前投与し、予め肝臓に高発現させておくことで、IRI を予防可能であるかどうかを検討した。

【方法】カタラーゼ発現従来型 Ad ベクター(Ad-CAT)もしくはファイバーC 末端にポリリジン配列を付与したファイバー改変 Ad ベクター(AdK7-CAT)、β-galactosidase 発現 Ad ベクター(Ad-LacZ)を作用させたヒト肝癌由来細胞株 HepG2 細胞に、ROS 産生剤(メナジオン)を作用させることで、上記 Ad ベクターの ROS に対する細胞保護作用を検討した。また上記 Ad ベクターをマウスに尾静脈内投与し、投与後 48 時間後、肝臓の左葉及び中葉への血流を 60 分間遮断した。再灌流後、経時的に血清中 ALT 値を測定した。

【結果・考察】Ad-CAT、AdK7-CAT は他群と比較し、ROS 産生剤に対し有意に高い細胞保護作用を示した。また肝虚血再灌流障害モデルマウスにおいても、Ad-CAT、AdK7-CAT 前投与群では、再灌流 60 分および 360 分後の血清中 ALT 値は他群と比較して有意に減少していた。さらに Ad-CAT と AdK7-CAT を比較すると、AdK7-CAT の方が高い予防効果を示す傾向が見られた。従って、カタラーゼ発現 Ad ベクターは肝臓における IRI の予防に有用であることが示された。