

28P-am057

肺障害モデルマウスに対するアルブミンチオレドキシシン融合タンパク質の有用性評価

○丸山 徹^{1,2}, 古川 真斗¹, 異島 優¹, 渡邊 博志^{1,2}, 小田切 優樹^{1,3} (¹熊本大院薬, ²熊本大育薬フロンティアセンター, ³崇城大薬)

【目的】チオレドキシシン (Trx)はヒトの生体内に存在する抗酸化タンパク質の一つであり、肺障害をはじめとする炎症性あるいは酸化ストレス関連疾患に対する治療効果が認められている。しかし、Trx は血中半減期が1時間と非常に短く、治療に際しては頻回投与が必須であり、これが臨床開発における課題となっている。そこで今回、血中滞留性に富んだ DDS 担体であるヒト血清アルブミン (HSA)と Trx を遺伝子レベルで融合した HSA-Trx 融合タンパク質 (HSA-Trx)を作製し、HSA-Trx の血中滞留性及び治療効果を Ovalbumin (OVA) 誘発肺障害モデルマウスで評価した。

【方法】BALB/c マウス(雌性、8 週齢)に OVA 20 µg の腹腔内投与と 3% OVA の 30 分間ネブライザー吸入により肺障害モデルを作製した。Trx、HSA-Trx (3.5 nmol/mouse) は最初の OVA 暴露開始 30 分前に静脈内投与した。

【結果】OVA誘発肺障害マウスに対して、Trx投与群では全く治療効果が認められなかったが、HSA-Trx投与群では、BAL中の全細胞数や好酸球数が有意に減少した。また、HE染色により、HSA-Trx投与による炎症部位の減少が確認された。次に、肺組織切片を抗NO₂-Tyr抗体や抗NO₂-cGMP抗体で免疫染色を行ったところ、HSA-Trx投与群において、NO₂-TyrやNO₂-cGMPの産生が抑制されていることが確認された。

【考察】今回、HSA-Trx が OVA 誘発肺障害を改善することを初めて明らかにした。この治療効果は、Trx 単独では見られないことから、HSA との融合化により血中滞留性が向上したためと推察された。また、その機序として、組織中のニトロ化ストレスが減少していることから、持続的な抗酸化作用による可能性が示唆された。