

尿毒症物質フランジカルボン酸 CMPF のレドックス特性

○宮本 洋平<sup>1</sup>, 岩尾 康範<sup>2</sup>, 渡邊 博志<sup>1</sup>, 門脇 大介<sup>1</sup>, 佐藤 圭創<sup>3</sup>, 小田切 優樹<sup>1,4</sup>, 丸山 徹<sup>1</sup> (<sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>静岡県大薬, <sup>3</sup>九州保福大薬, <sup>4</sup>崇城大薬)

【目的】慢性腎臓病 (CKD) 時、腎機能の低下と共に種々の尿毒症物質 (UT) が体内に蓄積する。近年、UT の毒性発生機構の一つとして、活性酸素種 (ROS) の産生亢進が疾病の進行や合併症の発現との関連で注目を集めている。その UT の一つである 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furan propionate (CMPF) はフラン環を有するジカルボン酸構造体であり、病態時に健常時の 10 倍以上血中濃度が上昇するが、他の UT とは異なりそのレドックス特性はほとんど検討されていない。そこで今回、CMPF のレドックス特性を明らかにすることを目的として、 $O_2^{\cdot-}$  と脂質ラジカルに及ぼす影響を chemiluminescence 法及び ESR 法を用いて検討した。

【方法】CMPF のレドックス特性は xanthine/xanthine oxidase (X/XO) により  $O_2^{\cdot-}$  を、hemoglobin/t-butylhydroperoxide (Hb/t-Bu) により脂質ラジカルを産生させ、化学発光試薬である Luminol、MCLA により検討した。XO 活性に及ぼす CMPF の影響は、xanthine および pterine から産生された尿酸および isoxanthopterin 生成量に基づき評価した。また、ESR 法を用いて、CMPF ラジカル (CMPF $^{\cdot}$ ) の直接的検出を行った。

【結果および考察】CMPF は XO の活性に影響を及ぼすことなく、化学発光を有意に増大させたことから、 $O_2^{\cdot-}$  の産生を亢進することが判明した。その機序として、CMPF が  $O_2^{\cdot-}$  や脂質ラジカルから電子を受け取り CMPF $^{\cdot}$  を形成すること、この CMPF $^{\cdot}$  が溶存酸素と反応し  $O_2^{\cdot-}$  を過剰産生させることが推察された。したがって、CMPF は CKD 状態で過剰発生する ROS と相互作用することにより、更なる酸化ストレスを惹起する可能性が示唆された。