

ヒト血清アルブミンドメイン II によるビリルビン尿中排泄促進作用

○小田切 優樹^{1,2}, 蓑毛 藍³, 異島 優^{3,4}, 成底 徹³, 諏訪 喜昭³, 渡邊 博志^{3,4}, 森岡 弘志³, 丸山 徹^{3,4} (1崇城大薬, 2崇城大DDS研, 3熊本大院薬, 4熊本大薬育薬フロンティアセ)

【目的】胆管閉塞性黄疸時には、高ビリルビン (BR) 血症を呈するため、閉塞部にチューブを通して胆汁の流れを回復させるドレナージが実施される。しかしながら、既存の外科的治療は胆管炎等の合併症を引き起こしやすいため、他の減黄術が求められている。そこで本研究では、BR に対して高い親和性を有するヒト血清アルブミン (HSA) ドメイン II に着目して、(1) BR 尿中排泄促進剤としての HSA ドメイン II の有用性評価及び(2) BR のより効率的な尿中排泄を促す BR 高親和性 HSA ドメイン II 変異体の探索を行った。【方法】HSA ドメイン II による内因性 BR の尿中排泄促進効果を胆管結紮 (BDL) モデルマウスを用いて検討した。結紮後 5 日目に、HSA ドメイン II を尾静脈内投与し、投与 2、9 時間後の血漿中及び尿中 BR 濃度を測定した。BR 高親和性 HSA ドメイン II 変異体の探索はファージディスプレイ法を用いた。ファージライブラリーは、HSA ドメイン II に位置する 4 残基 (²¹¹Phe、²¹⁴Trp、²¹⁸Arg、²²²Arg) を、20 種のアミノ酸残基ヘランダムに変異させることで作製した。【結果・考察】生食投与群及び HSA 投与群と比較して、HSA ドメイン II 投与群においては、BDL モデルマウスの血漿中 BR 濃度は低下すると共に尿中 BR 排泄量は有意に増加した。さらに、ファージディスプレイ法により、野生型ドメイン II に比べて BR 親和性の高い変異体 (²¹¹Arg / ²¹⁴Trp / ²¹⁸Leu / ²²²Arg) をスクリーニングすることに成功した。この変異体を BDL モデルマウスに投与したところ、野生型ドメイン II よりも優れた血漿中 BR 除去効果を示した。このことから、HSA ドメイン II は BR 尿中排泄促進剤として有用であることが示唆された。