

急性肝障害に対するマンノース付加アルブミンを担体としたクッパー細胞選択的チオール送達の有用性評価

○丸山 徹^{1,2}, 前田 仁志¹, 渡邊 博志^{1,2}, 異島 優^{1,2}, 末永 綾香¹, 小田切 優樹^{1,3,4}
(¹熊本大院薬, ²熊本大薬育薬フロンティアセ, ³崇城大薬, ⁴崇城大DDS研)

【目的】近年、多くの肝疾患障害と酸化ストレスの関連性が明らかにされ、新規抗酸化剤の開発が切望されるようになってきた。本研究では、我々が開発した遺伝子組換え型マンノース付加ヒト血清アルブミン (Man-HSA) の高い肝臓クッパー細胞指向性を利用し、これにチオール(SH)基を導入することで高い抗酸化作用を付与した SH-Man-HSA を作製するとともに、クッパー細胞由来の活性酸素種(ROS)産生が病態進行の原因である *Concanavalin-A* (Con-A) 誘導肝炎モデル及びアセトアミノフェン肝障害に対する治療効果を評価した。【方法】Man-HSA は既存の組換え型アルブミン製剤と同様、*Pichia* 酵母発現系により作製した。また、SH 基の導入には 2-イムノチオランを用いた。その際の修飾効率は 7.5 mol SH/mol Man-HSA であった。【結果及び考察】SH-Man-HSA 投与により、肝臓中 SH 含量の有意な上昇が観察された。また、SH-Man-HSA は、Con-A 処理によって上昇した血漿中 AST と ALT を有意に減少させた。HE 染色と TUNEL 染色の結果、肝組織障害及びアポトーシス陽性細胞数は SH-Man-HSA 投与により顕著に抑制された。*In vivo* ESR により、SH-Man-HSA は Con-A 処理により惹起された ROS を効率良く除去することが判明した。興味深いことに、クッパー細胞不活化剤である GdCl₃ 処理においても SH-Man-HSA と類似した肝障害抑制効果が観察された。また、SH-Man-HSA は Con-A 誘導肝炎マウスの生存率を有意に改善した。アセトアミノフェン肝障害モデルにおいても、SH-Man-HSA の肝保護効果が認められた。以上の結果より、SH-Man-HSA はクッパー細胞選択的に SH 基を送達し、病態進行因子の ROS を効率良く除去することが可能なため、酸化ストレス関連の急性肝障害に対して有用な抗酸化剤となりうる可能性が強く示唆された。