

28Q-am14

プレオマイシン誘発肺線維症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

○小田切 優樹^{1,2}, 田中 遼大³, 小玉 あずさ³, 渡邊 博志^{3,4}, 異島 優^{3,4}, 田中 健一郎⁵, 水島 徹⁵, 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, ⁵慶応大薬)

【目的】特発性肺線維症(IPF)は予後不良な肺線維症であり、急性増悪する難治疾患として位置付けられているが、未だ有効な治療法が確立していない。近年の病態解析の結果、持続的な酸化ストレスと炎症がIPFの進展に大きく関与していることが明らかにされてきた。そこで本研究では、抗酸化・抗炎症効果を併せ持つチオレドキシシン(Trx)に着目し、その臨床開発における課題である血中滞留性を改善したヒト血清アルブミン(HSA)-Trx 融合タンパク質を設計して、IPFの動物モデルであるプレオマイシン(BLM)誘発肺線維症に対する有用性を評価した。

【方法】BLM誘発肺線維症モデルは、ICRマウスにBLMを5mg/kgで経気道投与することで作製した。HSA-Trx及びTrxは*Pichia*酵母発現系を用いて調製し、週1回の間隔で尾静脈内に投与した(3.5nmol/匹)。

【結果・考察】BLM誘発肺線維症モデルにおける体内動態を評価した結果、Trxは、HSAとの融合化により、高い肺組織移行性と約10倍長い血中滞留性を獲得することが判明した。BLM投与14日目における組織病理学的検討及び肺組織中ヒドロキシプロリン量の解析結果から、Trx投与群では肺の線維化を抑制できなかったが、HSA-Trx投与群では、病態の進展を有意に抑制していた。また、HSA-Trxは、BLMによる白血球の浸潤及び各種炎症性サイトカインの誘導、酸化ストレスマーカーの蓄積を顕著に抑制した。さらに、HSA-Trxは後投与においても優れた有効性を示した。これらの結果から、HSA-Trxは持続的な抗酸化作用と抗炎症効果によりBLM誘発肺線維化を抑制することが判明した。したがって、HSA-TrxはIPFに対する新規治療薬としての可能性が期待される。