

30amL-010

アルブミン-チオレドキシシン融合体によるシスプラチン腎障害の発症予防と機序解明

○渡邊 博志^{1,2}, 小玉 あずさ¹, 田中 遼大¹, 異島 優^{1,2}, 深川 雅史³, 小田切 優樹^{4,5}, 丸山 徹^{1,2}(¹熊本大薬,²熊本大薬育薬フロンティアセ,³東海大医,⁴崇城大薬,⁵崇城大DDS研)

【目的】シスプラチン腎症は、シスプラチンの尿細管蓄積に伴う酸化ストレスと炎症により発症するが、未だ有効な予防戦略は確立していない。最近、我々は抗酸化・抗炎症蛋白質であるチオレドキシシン(Trx)の低い血中滞留性をヒトアルブミン(HSA)との融合化により改善した融合蛋白質(HSA-Trx)の作製に成功した。本研究では、シスプラチン腎症に対する HSA-Trx の予防的有用性を評価すると共に、その腎臓内動態についても検討を加えた。

【方法】HSA-Trx は *Pichia* 酵母発現系より作製した。シスプラチン腎症はシスプラチン(15 mg/kg)をマウスに腹腔内単回投与することで作製した。HSA-Trx は薬剤投与 30 分前に静脈内単回投与した。HSA-Trx の活性酸素(ROS)除去効果は、ヒト尿細管細胞(HK-2)を用いてシスプラチン誘発の ROS 除去効果にて評価した。

【結果及び考察】HSA-Trx の投与は、シスプラチン誘発の腎機能低下と腎組織障害を顕著に抑制した。その際、HSA-Trx 投与群では、シスプラチン投与に伴う腎臓内活性酸素種の上昇と炎症性サイトカイン産生を抑制していた。HSA-Trx の腎臓内動態について検討すべく、FITC 標識 HSA-Trx を投与後の腎切片を観察したところ、尿細管上皮細胞に FITC 由来の蛍光が観察された。また、この FITC 由来の蛍光は抗 HSA 抗体及び抗ヒト Trx 由来の蛍光と一致していた。最後に、HSA-Trx のシスプラチン誘発 ROS に対する除去効果を HK-2 細胞系で確認したところ、HSA-Trx は濃度依存的にシスプラチン誘発の ROS 産生を抑制した。従って、HSA-Trx は Trx が有する抗酸化・抗炎症作用に加え、HSA の優れた血中滞留性とユニークな腎臓内動態特性を兼ね備えているため、シスプラチン腎症に対する有用な予防薬となる可能性が示唆された。