

22R-pm17S

脂質ラジカル抑制剤探索に向けたスクリーニング系の構築とその応用

○進藤 早紀¹, 松岡 悠太¹, 山田 健一^{1,2} (¹九大院薬, ²AMED-CREST)

【目的】脂質過酸化反応は、脂質由来ラジカル種を起点に連鎖的に進行し、マロンジアルデヒドなど数百種類の代謝産物を爆発的に生じる。代謝産物は1つ1つがタンパク質やDNAなどを修飾することで、炎症や細胞死を誘発し、加齢黄斑変性症 (AMD)をはじめ多くの酸化ストレス疾患の発症・進展に寄与する。したがって脂質過酸化反応、とりわけ連鎖反応の起点分子となる「脂質ラジカル」の抑制が重要と考えられる。一方、あらゆる化合物の脂質ラジカル抑制能を一斉かつ高感度に測定できる評価系はこれまで存在しなかった。そこで、本研究では新規評価系の構築ならびに疾患モデル動物への応用を行った。

【方法】化合物スクリーニング: 当研究室にて新たに開発した脂質ラジカル検出蛍光プローブを用い、脂質過酸化抑制能評価系を構築した。さらに、本評価系を用いて化合物スクリーニングを行った。モデルマウスへの応用: AMDモデルマウスとして光照射網膜障害モデルを用い、化合物は腹腔内投与した。

【結果】作成した新規評価系は、既存の脂質過酸化測定手法であるTBARS法と比較し、操作時間は半分以下で、多検体の脂質過酸化抑制能を高感度に評価可能であった。そこで、既存の脂質過酸化抑制剤を比較対象とし、化合物スクリーニングを実施したところ、高い脂質過酸化抑制能を有する化合物Xを見出した。化合物XをAMDモデルマウスに投与したところ、エダラボンよりも低用量で視細胞死を有意に抑制した。以上の結果より、脂質ラジカルがAMD抑制のターゲットとなりうる事が示された。また構築した評価系は、未だ治療法のない酸化ストレス性疾患の治療薬シーズの探索に極めて有用であると考えられる。