

熊本県女性薬剤師会研修会報告

むさし塚駅前薬局 米満久美子

日時 平成29年2月18日(土) 15:30~18:00
場所 熊本大学薬学部 宮本記念館
講演 「病態時に注目される酸化ストレスの評価とその臨床的意義」
講師 熊本大学薬学部 薬剤学分野 渡邊博志 先生

老化やいろいろな病気の原因となる酸化ストレスについて、先生の研究成果を基にして幅広くお話をしていただいた。

1. 酸化ストレスとは

スーパーオキシドやヒドロキシラジカルなどの活性酸素はエネルギー産生、異物除去、不要細胞処理などで必要だが、ストレスや劣悪な環境にさらされると必要以上に増加する。活性酸素の酸化損傷力と生体の抗酸化力との差が酸化ストレスであり、活性酸素を十分に処理できなくなった状態である。余剰な活性酸素群が生じると、脂質、たんぱく質・酵素、遺伝子に損傷を与え、病気を引き起こし、老化を早める。

2. 酸化ストレスをヒトでどのように評価するか？

酸化ストレスを早期に発見して評価するためには臨床的に応用可能なマーカーが必要である。そこで、ヒト血清中のアルブミン(HSA)に着目した。質量分析装置を用いてHSAの修飾体を検出したところ、HSAのシステイン(Cys)残基にCysが付加して酸化されたシステイン付加HSA(Cys-HSA)が有用であった。

3. 酸化ストレスの臨床的意義

肝硬変におけるHSAの質的変動について検討した。肝硬変患者では病態進行に伴いCys-HSAが上昇し、肝硬変の進行を予測したり、治療薬の効果を評価するマーカーになる。特に、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)診断のスクリーニングマーカーとしての可能性がある。また、Cys-HSAはHSAのリガンド結合能や抗酸化能の指標となる。

慢性腎臓病(CKD)に起因する心血管疾患(CVD)の危険因子の一つに尿毒素がある。低分子の尿毒素はHSAと強固に結合するので透析による体外排泄が不十分になる。体内に蓄積した尿毒素は活性酸素産生に必要な酵素(NADPHオキシダーゼ:NOX4)を活性化して酸化ストレス毒性を誘発する。腎透析患者では透析前ではCys-HSAが大きく上昇しているが、透析後には低下する。このことは透析患者では酸化ストレスが高まっていることを示している。それを押さえるためにはNOX4を抑制すれば良い。NOX4阻害剤にはARB、ACE阻害剤、DPP4阻害剤などの既存薬のほか、開発中のものもある。

4. 鉄剤が誘発する酸化ストレス

遊離鉄はフェントン反応を介してヒドロキシラジカルを発生させて酸化ストレスを誘導する。透析患者の腎性貧血治療で静注鉄を投与すると、酸化ストレスが亢進してCVDを誘発しやすくなるが、投与量が同じであれば週3回1ヶ月の頻回投与よりも週1回3ヶ月投与のほうが酸化ストレスは少ない。一方、経口鉄剤であるクエン酸第二鉄は酸化ストレスを誘導する可能性は低い。

5. 市販HSA製剤の抗酸化能

HSA 製剤中の Cys-HAS 量は少ないほど抗酸化能が高いので、その量は HSA 製剤の品質評価に有用である。