

受賞論文 Vol.2

セレン化合物の角膜障害治療薬への応用

Selenium-binding lactoferrin is taken into corneal epithelial cells
by a receptor and prevents corneal damage in dry eye model animals.

Higuchi A, Inoue H, Kaneko Y, Oonishi E, Tsubota K. Sci Rep. 2016; 6: 36903.

KEY WORDS

角膜／涙液／セレン／ドライアイ治療



樋口 明弘 Akihiro Higuchi
大分大学全学研究推進機構 講師
E-mail : higuchi-akihiro@oita-u.ac.jp

【はじめに】

角膜は外界に面しているため、環境からの物理学的、化学的、生物学的な影響を受けており、これらのなかには紫外線、化学物質など酸化ストレス上昇に関与する要因が存在する¹⁾²⁾。酸化ストレスは様々な疾患の発症や増悪要因であり、また老視、白内障、加齢黄斑変性の発症や³⁾⁴⁾、ドライアイなどによる角膜障害にも関与している。

【セレンプロテイン P (SeP)】

涙液中にはグルタチオン、アスコルビン酸など複数の抗酸化物質が存在し、角膜酸化ストレスの抑制に関与しているが、なかでもセレンプロテイン P (SeP) は重要な役割をもっている。SeP は主に血中に存在し、肝臓から末梢組織へのセレン輸送を担っている⁵⁾⁶⁾。セレンはグルタチオンペルオキシダーゼなどの活性中心にあり、生体内の酸化ストレス調節において重要な必須微量元素である⁷⁾⁸⁾。角膜上皮には涙液中のSePによってセレンが供給されているが、涙液の量的、質的異常を伴うドライアイでは供給量が減少し、角膜上皮のセレン量が低下する。涙腺摘出によるドライアイモデルラットでは、角膜における蛍光染色スコアの上昇と酸化ストレスマーカーである8-OHdGの上昇が認められる。このドライアイモデルにヒト血液より精製したSePを点眼投与したところ、角膜蛍光染色スコアおよび

角膜中酸化ストレスの低下が認められた(図1)⁹⁾。

角膜障害に対するSePの有効性は明らかであるが、SePはリコンビナント合成が困難であった。SePは細胞膜に発現している取り込み用の受容体を介して細胞内に取り込まれている。ラクトフェリンは鉄キャリアーとして涙液中にも存在し、角膜上皮に鉄を輸送している。SePと同様に、ラクトフェリンの組織への取り込みも受容体に関与することが知られていたため、我々は角膜にも同様の取り込み機構が存在すると考え、ラクトフェリンをセレンキャリアーとして利用することにした。

【セレンラクトフェリン (Se-lac)】

セレンをラクトフェリンに結合させたセレンラクトフェリン (Se-lac) を作成し、点眼薬として応用した。Se-lacは涙腺摘出ドライアイラットモデルにおいて角膜障害抑制効果を示し(図2A)、ラットタバコ主流煙曝露 (TS) モデル、ウサギ強制開眼モデルの2つのモデルにおいても有効性を示した¹⁰⁾¹¹⁾。TSモデルでは既存薬より有意に有効性を示した(図2B)。さらに角膜上皮におけるラクトフェリン取り込み受容体の発現を明らかにし、ラクトフェリンが定量的に角膜上皮細胞内へ取り込まれることを確認した(図2C)¹¹⁾。