

デキストラン結合によるグルタチオンの肝内送達

金尾義治, 藤原由美恵, 田中哲郎, 小澤陽子, 森 英樹, 井口定男

Pharmaceutical Research, 6 (12), 1025-1031 (1989).

Intrahepatic Delivery of Glutathione by Conjugation to Dextran

Yoshiharu KANEO, Yumie FUJIHARA, Tetsuro TANAKA, Yoko KOZAWA,
Hideki MORI and Sadao IGUCHI

ABSTRACT Glutathione was covalently attached to dextran (T-40) by the CNBr activation method. The compound obtained was water-soluble powder containing 10 (w/w %) glutathione, which was gradually released from the conjugate in aqueous media. Mice depleted of glutathione by treatment with buthionine sulfoximine, a potent inhibitor of γ -glutamylcysteine synthetase, exhibited a significant increase in hepatic glutathione level after intravenous injection of the conjugate. In mice given a lethal dose of acetaminophen, the survival rate increased progressively with coadministration of the conjugate, whereas little improvement was found when free glutathione was given. The conjugate maintained the serum transaminase activities at lower level after acetaminophen administration. These findings suggest that the dextran conjugate of glutathione is transported into hepatic cells and is intracellularly hydrolyzed to free form, which protects mice from hepatotoxicity due to acetaminophen.

抄録 グルタチオン (GSH) とデキストランを臭化シアン活性化法により共有結合させた。この結合体は GSH を 10 w/w % 含有し、水溶液中で徐々に GSH を遊離した。GSH を枯渇したマウスに結合体を静注すると、肝内 GSH レベルの顕著な増加を認めた。致死量のアセトアミノフェンを与えたマウスに、GSH を投与した場合、生存率はほとんど改善されなかったのに対して、結合体を前投与することにより生存率は著しく増加した。結合体はアセトアミノフェン投与後の血清トランスアミナーゼ活性を低いレベルに維持した。これらの知見は、結合体が肝細胞内に移行し、加水分解により、GSH を生じ、肝障害から保護することを示唆するものである。