



令和5年10月20日

報道機関 各位

熊本大学

## 細胞内の還元環境に応答して薬物を放出する 新規アルブミンナノ粒子製剤の開発

### (ポイント)

- 効果的な疾患治療を可能とする薬物輸送担体には、高濃度の薬物を搭載可能であること、血中で安定であること、標的細胞へ取り込まれた後、細胞内で搭載した薬物を放出することなどが求められますが、未だそのような条件を満たすアルブミンナノ粒子の作製法は存在しません。
- 今回新たに開発したアルブミンナノ粒子は、血清中で高い安定性を持ち、還元環境下において効率的に崩壊して薬物を放出可能なことを確認しました。
- 本アルブミンナノ粒子に、従来肝臓への輸送が困難な肝疾患治療薬剤エダラボンを搭載し投与した結果、エダラボンの副作用である腎障害を回避しつつ、優れた肝保護効果を発揮し、急性肝炎モデルマウスの生存率を大幅に延長しました。  
今後は、本ナノ粒子を利用した脳梗塞治療等の応用が期待されます。

### (概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部の安田健吾研究員、前田仁志助教、渡邊博志准教授、丸山徹教授らの研究グループは、同大学院研究部の中村照也准教授、京都薬科大学薬学部の異島優教授、崇城大学薬学部の西弘二准教授、井本修平教授、山崎啓之教授、小田切優樹特任教授、同大学工学部の櫻木美菜准教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部の石田竜弘教授、イェール大学医学部の岩切泰子教授らとの共同研究により、細胞内の還元環境に応答して薬物を放出する新規アルブミンナノ粒子製剤を開発しました。

本研究成果は、令和5年9月12日に「ACS Nano」に掲載されました。

### (説明)

[背景] ヒト血清アルブミン (HSA) \*1は血清タンパク質の内65% (4 g/dL) を構成する生体適合性に富むタンパク質です。生体内においてHSAは、膠質浸透圧の調整や抗酸化作用などの恒常性維持に寄与する一方、脂肪酸やホルモン、さらに血中薬物の輸送担体としての役割も担っているため、従来から様々な創薬研究に応用されてきました。現在では、HSA結合-パクリタキセルナノ粒子 (Abraxane®) が既に抗がん剤として上市されており、膵臓がんの標準治

療として汎用されています。このように、HSAのナノ粒子化は高濃度の難水溶性薬物を搭載できる利点がある反面、生体内での環境応答性を欠くため、スマートな薬物送達システムで求められる臓器・細胞への標的能や細胞内での薬物放出制御機構を有していません。

[研究の内容] 上述した課題を克服すべく、HSAが有する17対の分子内ジスルフィド結合 (S-S)<sup>\*2</sup>に着眼し、細胞内還元環境に応答するHSAナノ粒子の開発に初めて成功しました。具体的には、HSAが有する17対の分子内ジスルフィド結合を還元剤で切断した後、分子間でジスルフィド結合を再架橋させることで、血中では安定に存在し、細胞内において粒子が崩壊する新たなHSAナノ粒子を作製しました (図1)。

[成果] 細胞実験及び体内動態解析の結果から、本ナノ粒子を静脈内投与すると、血中ではナノ粒子構造を保持しますが、肝臓のクッパー細胞<sup>\*3</sup>へ認識され細胞内に取り込まれると、還元環境下で粒子が効率良く崩壊しました。ラジカル<sup>\*4</sup>消去剤であるエダラボン<sup>\*5</sup>は脳梗塞治療に対する注射剤として臨床応用されているものの、肝移行性が乏しいために肝疾患治療薬としての応用が実現できていません。そこで、種々の条件検討を行い、エダラボンをモザイク状に搭載したHSAナノ粒子の調製に成功しました (図2)。エダラボン注射剤とは対照的に、本ナノラジカル消去剤は肝クッパー細胞へ効率良くエダラボンを送達する結果、エダラボンの副作用である腎障害を回避しつつ、優れた肝保護効果を発揮することで、急性肝炎モデルマウスの生存率を大幅に延長しました (図3)。

[展開] 既存のエダラボン注射剤には、エダラボンの酸化的分解の抑制を企図して亜硫酸ナトリウムが添加剤として配合されていますが、長期使用における有害性が懸念されています。好都合なことに、HSAはpH調節能や抗酸化活性を有しているため、HSAナノ粒子を用いることで、添加剤フリーなエダラボン製剤を初めて開発することができました。今後は、本ナノ粒子を利用した脳梗塞治療等の応用が期待されます。

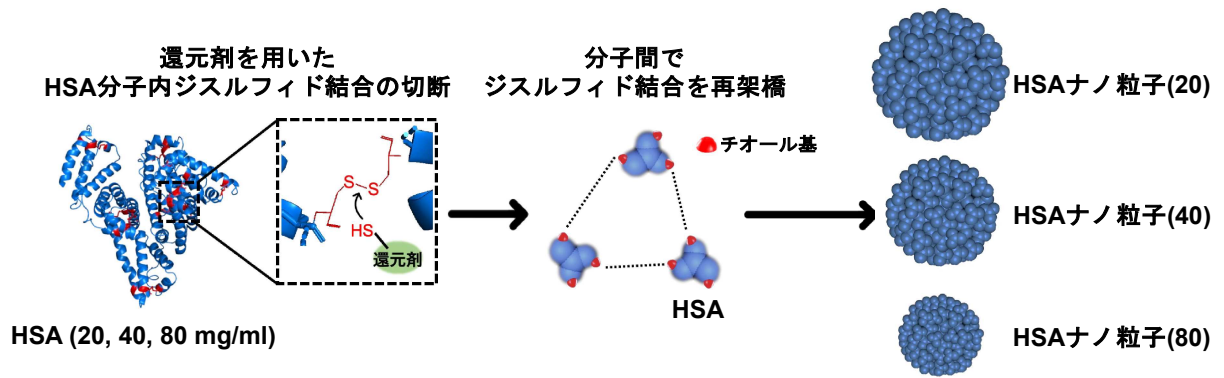


図 1 .HSA ナノ粒子の作製

HSA に還元剤を加えることで HSA が有する分子内ジスルフィド結合を切断し、ジスルフィド結合の切断によって生じたチオール基を HSA 分子間で再架橋させることで、HSA ナノ粒子を得ました。また、HSA ナノ粒子の粒子径は、HSA ナノ粒子の作製に用いる HSA 溶液の濃度に規定されることを発見しました。

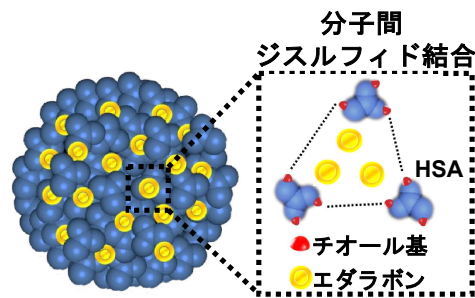
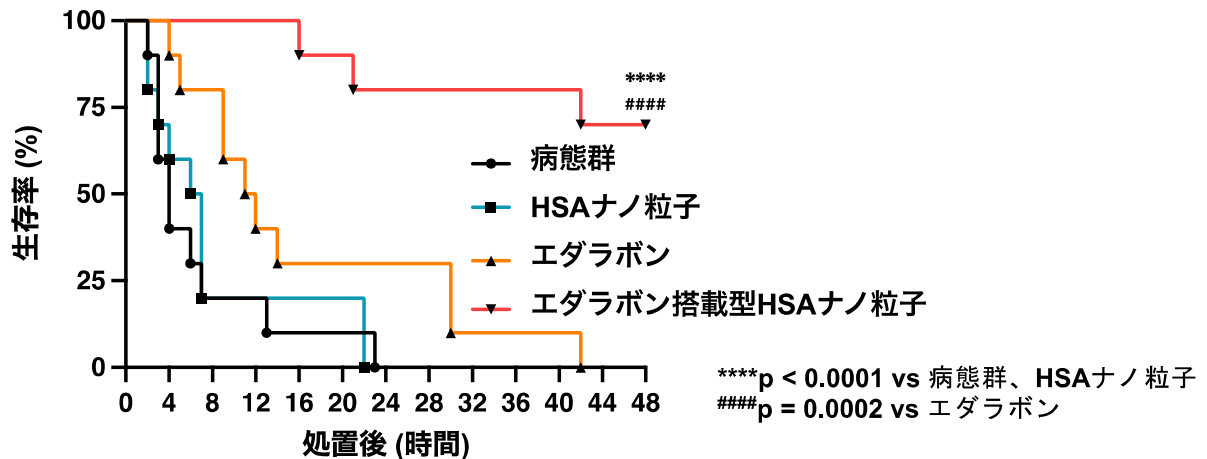


図 2 .エダラボン搭載型 HSA ナノ粒子 (イメージ図)



### 図3. エダラボン搭載型 HSA ナノ粒子の生存率改善効果

エダラボンを搭載した HSA ナノ粒子を急性肝炎モデルマウスに投与したところ、生存率の有意な改善が認められました。一方で、エダラボンを搭載していない HSA ナノ粒子およびエダラボンの投与だけでは生存率改善効果を認めませんでした。

#### [用語解説]

##### \*1 ヒト血清アルブミン (HSA)

血清中に最も多く存在するタンパク質であり、優れた薬物結合能力と血中滞留性（血中半減期:20日）を有する。

##### \*2 ジスルフィド結合 (S-S)

2個のメルカプト (SH) 基間で酸化的に形成される硫黄原子間の結合 (-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-) で、S-S 結合ともいう。生化学領域では、一般にペプチドやタンパク質分子中のシスチン残基にみられるものを指す。シスチンによって1本のペプチド鎖の2か所又は2本のペプチド鎖が橋渡しされて結び付くのは、この結合による。S-S 結合はγ-グロブリンでは25個、血清アルブミンには17個あるが、ヘモグロビンやミオグロビンにはない。種々の還元剤又は過ギ酸や酸化剤によって S-S 結合は切断され、1個のシスチンは2個のシステイン又はシステイン酸になる。

##### \*3 クッパー細胞

肝臓に常在し生体防御機能を担う細胞を構成する細胞「マクロファージ」の一種。近年の研究結果から、クッパー細胞の異常な活性化により活性酸素の産生や炎症が惹起され、肝疾患の病態発症・進展の原因であることが明らかにされている。

##### \*4 ラジカル

不対電子を持つ原子や分子を指す。通常、電子は二つずつ対になって（共有電子対）同一軌道上に存在するが、熱や光等の強いエネルギーによる電子の移動や化学結合の開裂等によって不対電子ができ、ラジカルとなる。生体内

では、ラジカル過多の状態が続くと細胞が傷つき、老化や病気をもたらす。

#### \*5 エダラボン

脳保護剤（フリーラジカルスカベンジャー）であり、急性の脳虚血発作や脳梗塞後の血流再開時に発生するラジカルを捕えて脳神経を保護する働きを持つ。抗酸化剤であり強力なラジカル捕捉剤である。

#### （論文情報）

論文名：**“Encapsulation of an Antioxidant in Redox-Sensitive Self-Assembled Albumin Nanoparticles for the Treatment of Hepatitis”**

著者：Kengo Yasuda, Hitoshi Maeda, Ryo Kinoshita, Yuki Minayoshi, Yuki Mizuta, Yuka Nakamura, Shuhei Imoto, Koji Nishi, Keishi Yamasaki, Mina Sakuragi, Teruya Nakamura, Mayumi Ikeda-Imafuku, Yasunori Iwao, Yu Ishima, Tatsuhiro Ishida, Yasuko Iwakiri, Masaki Otagiri, Hiroshi Watanabe\*, Toru Maruyama\*

掲載誌：ACS Nano

doi：doi.org/10.1021/acsnano.3c02877

URL：https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.3c02877

#### 【お問い合わせ先】

熊本大学 大学院生命科学研究部(薬)

担当:助教 前田 仁志

電話:096-371-4153

e-mail:maeda-h@kumamoto-u.ac.jp