

<記者用説明文>

代謝不全の人為的矯正による生活習慣病治療の実現～高分子による粒子型ナノメディシンの開発

筑波大学数理物質系物質工学域 甲田優太、長崎幸夫 ☎029-853-5935

学会発表番号 1G17

<研究成果のポイント>

- 治療法のない非アルコール性脂肪肝炎の治療薬を開発
- 肝臓での代謝を改善・回復させる治療法を確立

<研究成果の概要>

非アルコール性脂肪肝炎は、肝硬変を経て肝がんの原因となる生活習慣病の一つであるが、自覚症状がないため社会的認知度が低く、有効な治療薬はない。本研究では、この疾患に対する初めての治療薬として粒子型ナノメディシンを開発した。このナノメディシンは、腸内環境で徐々に分解され薬を放出し続ける。そのため、長時間効果を得ることができ、治療に成功した。このナノメディシンは、他の炎症性疾患にも適用可能なポテンシャルを秘めており、適用疾患の拡大も期待される。

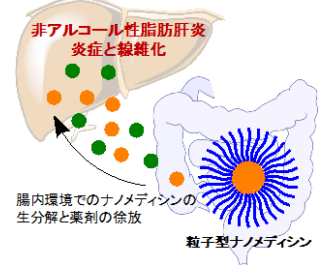


図1 粒子型ナノメディシンから薬の持続的放出による治療法の開発

<研究成果解説文>

システインナノ粒子型高分子薬の開発：システイン徐放を利用した代謝不全の人為的矯正による治療

Polymer Preprints, Japan 2022, 71

著者名：甲田優太、長崎幸夫

著者所属

1. 筑波大学数理物質系

* E-mail: koda@ims.tsukuba.ac.jp

生活習慣病の一つである非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は、肝硬変を経て肝がんになる危険性がある疾患である。NASH は、過食や運動不足をはじめ、不規則な生活習慣などの要因が原因となり罹患する。肝臓内で蓄積した脂質の酸化代謝により過剰量の活性酸素種 (ROS) が発生することが原因の一つである。過剰 ROS は、細胞内のミトコンドリアを損傷し、免疫系細胞の活性化も行うため、重篤な炎症状態を引き起こされる。過剰 ROS を除去する抗酸化薬が治療薬の一つとして期待されているが、実用化には至っていない。低分子抗酸化薬は投与後に速やかに正常組織に拡散し、生命維持に必要な ROS を消去してしまうため、薬理効果を得るレベルの投与ができないからである。このように治療の窓のない抗酸化剤に対し、本研究では、ポリシステインをベースとする両親媒性ブロックポリマーを設計し、その自己組織化によるポリマーミセルに着目した。図に示すように、数十ナノメートルサイズの高分子ミセルは正常細胞に取り込まれにくいために、これまで問題であったオフターゲット効果が低減し、真の抗酸化剤として機能することが期待できる。また、システインの SH 残基を抗炎症作用を有する

ことで知られる酪酸によりアシル保護し、抗酸化との協同効果を期待した。得られた高分子ミセル (Nano^{Cys}) を経口投与すると、腸内環境下で低速で生分解され、システインと酪酸を持続的に徐放することが期待できる。この戦略により抗酸化薬の薬理効果を低減するだけでなく、長時間薬理効果が持続することができる。実際に NASH モデルマウスに Nano^{Cys} を投与したところ、肝臓組織内の脂質酸化量を無治療群に比べて優位に抑制でき、NASH 治療薬としての応用が期待できる。□□ □□□□

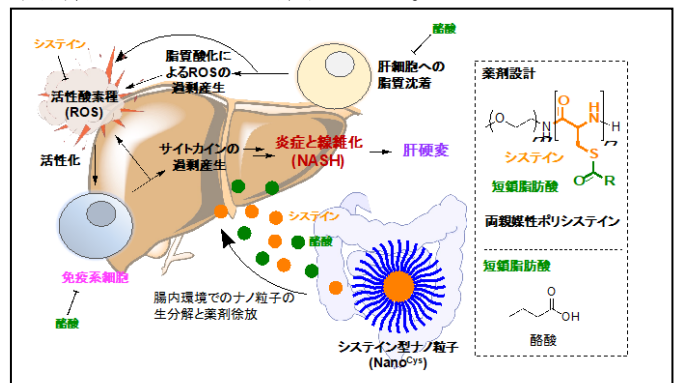


図1 システインナノ粒子 (Nano^{Cys}) の開発と NASH 治療薬としての応用展開