

「がんや脂肪肝に効く！副作用を抑えたアミノ酸新治療」
がん、脂肪性肝疾患、潰瘍性大腸炎、敗血症など、様々な重症化抑制効果に期待
～新しい抗酸化化学療法と高強度インジェクタブルゲルを開発～

国立大学法人筑波大学 筑波大学 数理物質系物質工学域 助教 甲田優太の研究室では、アミノ酸を高分子ナノ粒子化する技術を開発し、難治性疾患治療の研究に取り組んでおりますが、この度、新しい抗酸化化学療法の開発に加えて、高強度インジェクタブルゲルを開発しましたので、お知らせいたします。

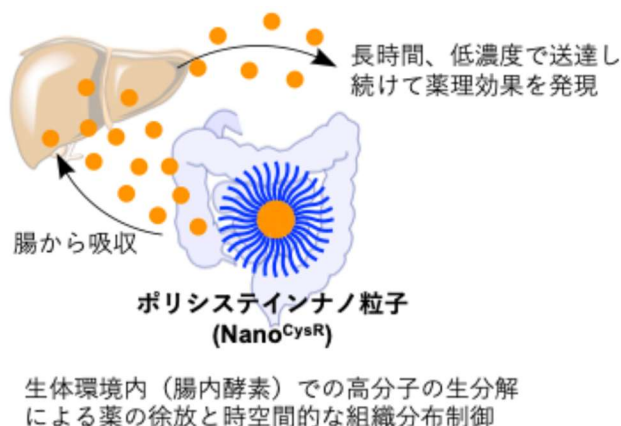
【要旨】

- ・現在の低分子の処方薬は、頻回投与や大量投与が必要になり、副作用が治療効果を容易に上回る問題がある。一方、新技術であるポリアミノ酸ナノ粒子薬は、低濃度で持続的にアミノ酸を供給するので、重篤な副作用のない治療の実現が期待できる。
- ・システインによる新しい抗酸化化学療法により期待される効果としては、代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH)、がんだけでなく、肺がん転移、急性肝障害、潰瘍性大腸炎、敗血症においても、有意な重症化抑制効果を得ており、一つの薬で複数の疾患の治療できる未来が期待できる。
- ・新しい機能性ゲル材料として、温度とイオン強度に応答してゲル化する高強度インジェクタブルゲルを開発。再生医療や細胞移植の足場材料だけでなく、美容外科や化粧品の応用も期待できる。

■背景・ねらい

低分子薬(現在の処方薬)は、投与後に速やかに拡散して疾患組織だけでなく、正常組織の細胞にも取り込まれて代謝されるため、薬理効果(治療効果)を得るためには、しばしば頻回投与や大量投与が必要になる。副作用の強い薬を頻繁に、あるいは大量に投与せざるを得ない状況の場合は、(致死的な)副作用が薬理効果を上回るケースがあります。また、バイオ医薬品は非常に高価で、間質性肺炎などの副作用が起こる場合もあります。従来技術(既存薬)では、このような治療効果と副作用のトレードオフのような問題点を抱えています。

筑波大学では、これまでに生体適合性が認められたポリエチレングリコール(PEG)と酪酸化した疎水性ポリシステイン(PCysR; R, 疎水基)を連結したブロック共重合体(PEG-*b*-PCysR)が形成する**高分子ミセル型のナノ粒子(Nano^{CysR})を開発**しました。一般的にナノ粒子は、正常細胞への取り込みが抑制されるため、**正常細胞へ**



の有害な副作用を低減させることを実証しました。

新技術であるポリアミノ酸ナノ粒子薬は、口から投与すると、腸粘膜(腸の内表面)に集積されます。そこで、腸内の消化酵素によりナノ粒子薬が生分解され、持続的にアミノ酸を放出し続けます。その結果、アミノ酸が腸から持続的に吸収されて全身循環により患部に届くので、ナノ粒子薬自身は患部に届く必要がない非直接的な薬物送達が可能となります。さらに、分解されずに残ったナノ粒子は、排便により体外へと排泄されます。この新しいアミノ酸送達を用いると、疾患で弱った代謝を補助、再活性化による治療や予防が可能になると仮説を立てて研究開発を進めてきました。

■システインによる抗酸化化学療法により期待される効果

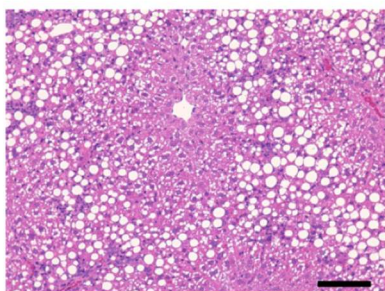
・酸化ストレス関連疾患と抗酸化療法

体内に取り込まれた酸素は細胞内で活性酸素種(ROS)に変換されます。ROSは、生きていくために必要なエネルギー産生やシグナル伝達に必須の物質で、健康な状態では過剰分が適切に除去されています。しかし、老化や疾患により正常に処理しきれないほどの過剰のROSは、DNAやタンパク質、細胞膜脂質を傷害(酸化傷害)します。そのため、過剰分のROSを抗酸化薬で除去する必要がありますが、*N*-アセチルシステイン(NAC; 急性肝障害の臨床薬)などの低分子の抗酸化薬は正常細胞にも取り込まれて生命維持に必要なROSも除去してしまい、重篤な副作用が容易に薬理効果を上回ります。このため、抗酸化化学療法は極一部の例を除き、実用化に至っておりません。今回開発した、アミノ酸の一種であるシステインをナノ粒子化したポリシステインナノ粒子(Nano^{CysR})は、NAC(臨床薬)を無毒化でき、副作用なく抗酸化作用を発揮することが可能になります。

・代謝機能障害関連脂肪肝炎(MASH)の治療効果

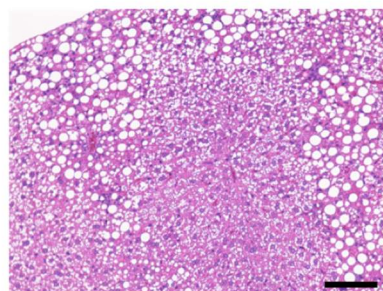
MASHは、過食や運動不足などの長期的な生活習慣の悪化により、罹患する脂肪性肝炎の1種で、肝硬変や肝がんへと進行する危険性のある疾患です。肝硬変まで進行すると肝移植が必要になるため、MASHの段階で治療する必要がありますが、国内の承認薬はありません。今回開発したポリシステインナノ粒子(Nano^{CysR})は、肝臓への脂肪蓄積だけでなく、細胞内の酸化傷害を抑制したことから、MASHの重症化抑制薬としての実用化が期待されます。

薬投与なし



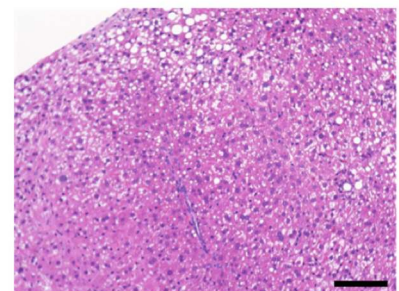
100 μm

低分子システイン



100 μm

開発したNano^{CysR}

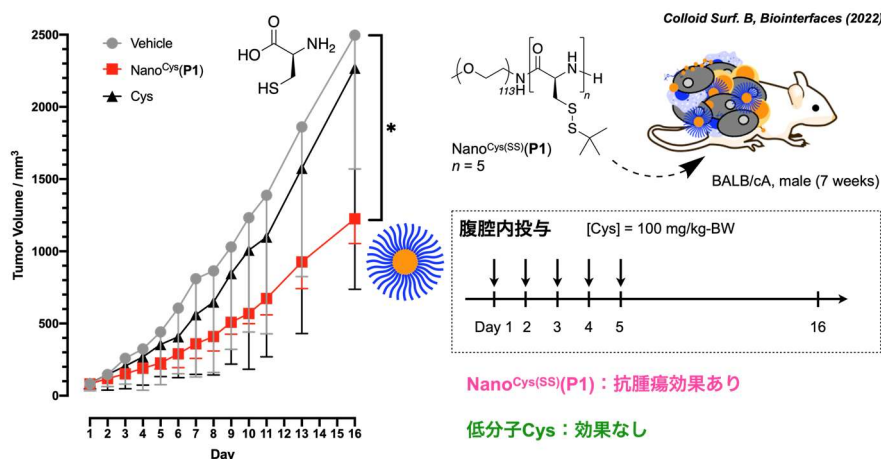


100 μm

・がんの治療効果

腫瘍組織内では大量の ROS が発生しており、がんの悪性化(腫瘍増大や転移)に ROS が深く関わっています。毒性の強い臨床薬に比べて、今回開発したポリシステインナノ粒子(Nano^{CysR})は、非常に毒性が低く、患者への負担激減が期待されます。

【腫瘍増大抑制効果】

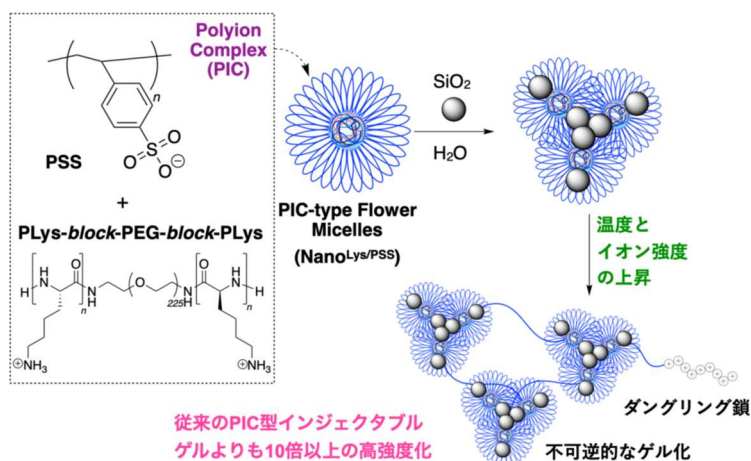


上記の MASH とがん以外にも、肺がん転移、急性肝障害、潰瘍性大腸炎、敗血症においても、有意な重症化抑制効果を得ています。これ以外にも、抗酸化作用が有用であると報告されている疾患の治療薬として期待できます。

また、達成された副作用のない抗酸化作用の発揮に着目すると、抗加齢化粧品や防腐剤などの化粧品や食品分野の用途に展開することも可能と思われます。

■新しい機能性材料への展開、高強度インジェクタブルゲルの開発について

温度とイオン強度に応答してゲル化する材料(インジェクタブルゲル)は、体内に注入後にゲル化します。注射やカテーテル治療などで注入可能(injectable)であり、外科手術の必要がなくなる利点があります。再生医療、細胞移植、美容外科などへの応用が期待されていますが、現在のインジェクタブルゲルは、ゲル化後の機械的強度(~ 10 Pa 程度)が不十分な場合があります。今回、従来よりもはるかに高い機械的強度(~ 10,000 Pa)を示すインジェクタブルゲルを開発しました。本技術では、アミノ酸の一種であるリジンを用いて開発したポリリジンナノ粒子に、シリカナノ粒子を加えることで、インジェクタブルの性質を損なわずに、高強度化を実現しました。



■考えられる用途と、社会実装へのロードマップ

ポリシステインナノ粒子は、長い間承認されなかった抗酸化化学療法を実現し、一つの薬で複数の疾患の治療が可能になる未来が期待できます。また、安全に抗酸化作用を発揮する材料としての展開も期待でき、化粧品や食品分野などへの展開も可能と思われます。

高強度インジェクタブルゲルは、再生医療や細胞移植の足場材料、美容外科や局所薬物送達、化粧品への応用が期待できます。

社会実装に向けて、薬物動態や詳細な作用機序解明を進め、非臨床試験の実施や試験物製造などを進めて参ります。

【本件お問い合わせ先】

筑波大学広報局報道担当

茨城県つくば市天王台 1-1-1

kohositu@un.tsukuba.ac.jp