

ミトコンドリアに薬を運ぶナノカプセルで病気を撃退

～ミトコンドリアにコエンザイム Q₁₀ を運ぶ抗酸化療法の開発に成功～

ポイント

- ・コエンザイム Q₁₀ を搭載したミトコンドリア標的型ナノカプセルの開発に成功。
- ・薬剤性肝障害モデルマウスを用いた治療効果の検証実験において、良好な肝臓保護効果を達成。
- ・酸化ストレスの発生源であるミトコンドリアを狙った新しい治療法の開発に期待。

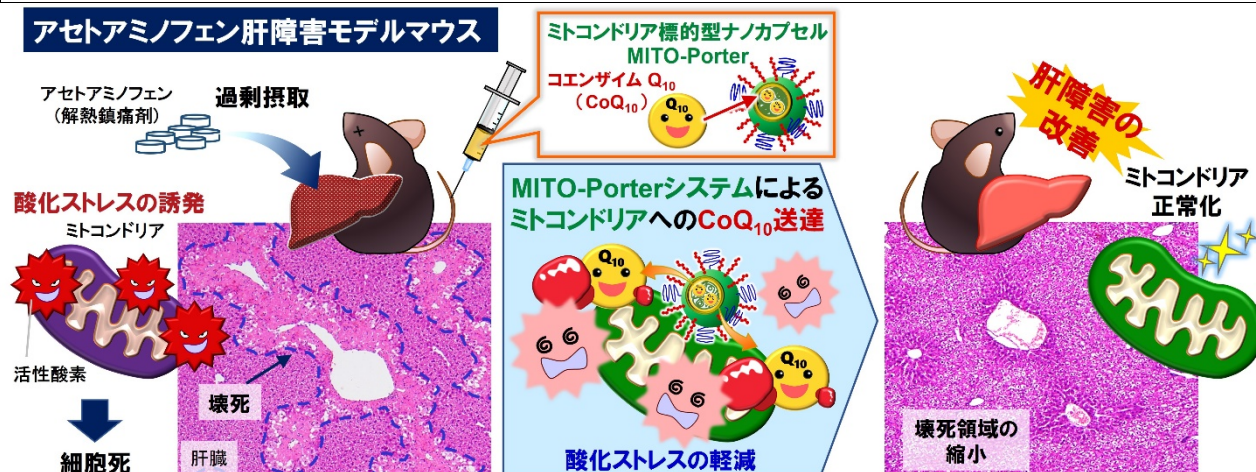
概要

北海道大学大学院薬学研究院の山田勇磨教授、原島秀吉教授と同大学大学院工学研究院の日比野光恵助教らの研究グループは、コエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) を搭載したミトコンドリア標的型ナノカプセルの構築に成功し、薬剤性肝障害モデルマウスを用いた検証実験を行い、「ミトコンドリアを標的とする抗酸化療法」の有用性を示すことに成功しました。

解熱鎮痛剤であるアセトアミノフェン (APAP) の過剰摂取は重篤な肝障害を引き起こします。APAP 肝障害の解毒薬は 1 種類しかなく、治療開始の遅れが解毒作用の妨げとなり、始動した酸化ストレスを緩和できないことが問題となっています。そこで研究グループは、酸化ストレスの主要な発生源であるミトコンドリアを標的とした新たな抗酸化療法の検証を試みました。治療薬物に CoQ₁₀ (難水溶性抗酸化物質、ミトコンドリアでのエネルギー産生の補酵素) を使用した CoQ₁₀ 搭載ミトコンドリア標的型ナノカプセル (MITO-Porter、特許第 5067733 号) を APAP 肝障害モデルマウスに投与した結果、肝機能を改善し、肝臓組織の壊死領域を大幅に縮小させる治療効果を確認しました。

本研究で採用する「ミトコンドリアを標的とする抗酸化療法」は、APAP 肝障害に対する既存薬と異なる作用機序であり、酸化ストレスが原因となる疾患の治療にも有用であると期待されます。ナノカプセル製剤は、mRNA ワクチンの実用化に貢献した基盤技術であるマイクロ流体デバイス (同大学大学院工学研究院の渡慶次学教授、真栄城正寿准教授) を使用して製造方法を構築しました。医薬品、化粧品及び食品の有効成分は難水溶性のものが多く、可溶化技術への応用も期待されます。

なお、本研究成果は、2023 年 5 月 10 日 (水) 公開の Scientific Reports 誌にオンライン掲載されました。



ミトコンドリアにコエンザイム Q₁₀ を運ぶナノカプセル (MITO-Porter) を用いた
「ミトコンドリアを標的とする抗酸化治療戦略」

【背景】

アセトアミノフェン (APAP) は幅広い世代に使用可能な解熱鎮痛剤であり、新型コロナウイルスワクチンの副反応に対する薬として推奨されました。しかし APAP の過剰摂取は重篤な肝障害を発症します。特に欧米諸国では、APAP 肝障害は急性肝不全の原因疾患として問題視されています。APAP は肝臓で毒性代謝物質に変換されますが、グルタチオン (GSH) ^{*1} によって解毒されます (図 1)。しかし過剰な APAP の摂取は GSH を枯渇させ、解毒できなかった毒性代謝物質はミトコンドリアなどの細胞小器官と結合し、酸化ストレスの増大による細胞死を引き起こします。APAP 肝障害に対する解毒薬は 1 種類ありますが、この解毒薬は枯渇した GSH の補充が目的で、始動してしまった酸化ストレスを緩和することには対応できないため、治療開始の遅れが治療効果を限定してしまう点が問題となっています。治療法の選択肢を増やすため、他のメカニズムに着目した治療薬の開発が期待されています。

ミトコンドリアは活性酸素の主要な発生源であり、酸化ストレス応答と密接に関わっています。酸化ストレスの増大はミトコンドリアの機能を破綻させ、エネルギー産生能の低下や細胞死誘導因子の放出が起こり、細胞死を誘導します。ミトコンドリアは APAP 肝障害の進行に中心的な存在であるため、酸化ストレスを軽減し、ミトコンドリアの働きを正常化する治療作戦は有効だと考えられます。

【研究手法】

本研究は、APAP 肝障害において酸化ストレス状態にあるミトコンドリアを正常化する新たな抗酸化療法の検証を試みました (図 1)。酸化ストレスを緩和する薬はコエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) を選択しました。CoQ₁₀ は強力な抗酸化作用を発揮して活性酸素を除去し、ミトコンドリアでのエネルギー産生においても必須の物質ですが、極めて水に溶けにくい性質 (難水溶性) があるため、生体に吸収されやすい製剤工夫が必要です。

そこで、研究グループが開発した脂質ナノ粒子 (LNP) であるミトコンドリア標的型ナノカプセル (MITO-Porter、特許第 5067733 号) に CoQ₁₀ を搭載しました (下記【関連するプレスリリース】参照)。製剤の調製方法は、新型コロナウイルスワクチン製造の基盤技術であるマイクロ流体デバイスを使用しました。マイクロ流体デバイスは、核酸搭載 LNP 調製の主流な技術ですが、難水溶性物質に応用した報告はほとんどありませんでした。今回の研究では、APAP 肝障害モデルマウスに CoQ₁₀ 搭載 MITO-Porter を投与し、酸化ストレスの根源であるミトコンドリアへ CoQ₁₀ を送達することで治療効果が得られるのか評価しました。

【研究成果】

まず、マイクロ流体デバイスを用いた CoQ₁₀ 搭載 MITO-Porter の調製方法の構築を検討し、ナノサイズの粒子を調製することに成功しました (粒子径: 約 50 nm、ゼータ電位: 約 10 mV)。特に CoQ₁₀ のような難水溶性物質を安定的にカプセル化するためには、ポリエチレングリコール^{*2}を材料に加えるのが必須であることを見出しました。また、蛍光標識した CoQ₁₀ 搭載 MITO-Porter をマウスに投与した結果、肝臓に移行しやすいことを観察しました。肝臓へのナノカプセルの移行量は、正常マウスに比べ APAP 肝障害モデルマウスの方が有意に増加しました。

APAP 肝障害モデルマウスに CoQ₁₀ 搭載 MITO-Porter (0.9 mg/kg CoQ₁₀) を投与し、血液検査と病理組織切片を作成して組織学的評価を行い、治療効果を検証しました (図 2)。肝機能の指標である ALT^{*3} の検査より、CoQ₁₀ 搭載 MITO-Porter 群は緩衝液群及び CoQ₁₀ 懸濁液群と比較して有意に数値が低下し、肝機能が改善しました。緩衝液群及び CoQ₁₀ 懸濁液群は、血管周辺に肝臓組織の壊死が観

察されましたが、CoQ₁₀ 搭載 MITO-Porter 群は壊死領域が大幅に縮小しました。さらに、CoQ₁₀ 搭載 MITO-Porter 群では細胞死陽性細胞が観察されず、肝障害のダメージを抑制しました。

他のいくつかの研究グループも APAP 肝障害モデルマウスに CoQ₁₀ 治療を施していますが、CoQ₁₀ 投与量は 5 mg/kg 以上で検討されるケースが多いです。研究グループが 0.9 mg/kg CoQ₁₀ という投与量で治療効果が得られたのは、CoQ₁₀ の効率的な可溶化カプセル手法の確立とミトコンドリアに薬を届ける技術のコンビネーションの賜物と考えます。これらの研究成果は、酸化ストレスの根源であるミトコンドリアを標的とする抗酸化療法の有用性を示しています。

【今後への期待】

本研究で採用する「ミトコンドリアを標的とする抗酸化療法」は、APAP 肝障害に対する新たな治療戦略と言えます。CoQ₁₀ は酸化ストレスの軽減とエネルギーの産生に関与し、あらゆる生命活動をサポートします。年齢と共に CoQ₁₀ の生合成能力は低下するため、CoQ₁₀ 搭載 MITO-Porter は CoQ₁₀ を外部から導入できる技術として期待できます。酸化ストレスは生活習慣病や神経変性疾患などの原因となるため、CoQ₁₀ 搭載 MITO-Porter の適応により治療法の突破口になる可能性を秘めています。

また、本研究では mRNA ワクチンの実用化に貢献した基盤技術であるマイクロ流体デバイスを使用して製剤化しているため、早期の実用化が可能です。医薬品、化粧品および食品の有効成分の多くは難水溶性を示しますが、CoQ₁₀ のような難水溶性物質を可溶化する技術としても汎用性があります。

【謝辞】

本研究は、北海道大学機能強化促進事業（血管を標的とするナノ医療の実装）、JST 創発的研究支援事業（JPMJFR203X）、公益社団法人 コーセーコスメトロジー研究助成、日本薬学会 長井記念薬学研究奨励金の支援を受けて実施されました。また、北海道大学大学院薬学研究院 小川美香子教授におかれましては、本研究に際し FluorVivo™ 300 Small Animal Fluorescence Imaging を使用させていただき、その旨御礼申し上げます。最後に、私たちの研究の可能性を信じ、応援・ご支援下さっている多くの皆様に、この場をお借りして心より御礼申し上げます。

【関連するプレスリリース】

- ① 北海道大学プレスリリース「ミトコンドリアを狙い撃ちする癌光治療法の開発に成功～副作用の少ない癌治療を、ミトコンドリアに薬を運ぶ技術開発で！～」
発表日：2021 年 8 月 24 日
URL：https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/210824_pr.pdf
- ② 北海道大学プレスリリース「細胞移植を加速するミトコンドリア活性化細胞を製造～心疾患を対象としたミトコンドリア活性化細胞（MITO cell）を用いた細胞移植療法の検証～」
発表日：2022 年 3 月 23 日
URL：https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/220323_pr.pdf

論文情報

論文名 A System that Delivers an Antioxidant to Mitochondria for the treatment of Drug-Induced Liver Injury (薬剤性肝障害に対するミトコンドリアを標的とした抗酸化療法)
著者名 日比野光恵^{1,2}、真栄城正寿¹、渡慶次学¹、石塚洋一³、原島秀吉²、山田勇磨^{2,4} (1北海道大学大学院工学研究院、²北海道大学大学院薬学研究院、³熊本大学大学院生命科学研究部、⁴JST創発的研究支援事業)
雑誌名 Scientific Reports (科学研究の専門誌)
DOI 10.1038/s41598-023-33893-7
公表日 2023年5月10日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 山田勇磨 (やまだゆうま)

T E L 011-706-3735 F A X 011-706-3734 メール u-ma@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/index.html>

<https://www.facebook.com/yuma.yamada.73/>

北海道大学大学院工学研究院 助教 日比野光恵 (ひびのみつえ)

T E L 011-706-6745 F A X 011-706-6745 メール mit5ue@eng.hokudai.ac.jp

U R L <https://microfluidic.chips.jp/jp/>

<JST事業に関すること>

科学技術振興機構創発的研究推進部 中神雄一 (なかがみゆういち)

T E L 03-5214-7276 F A X 03-6268-9413 メール souhatsu-inquiry@jst.go.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

科学技術振興機構広報課 (〒102-8666 東京都千代田区四番町5番地3)

T E L 03-5214-8404 F A X 03-5214-8432 メール jstkoho@jst.go.jp

【参考図】

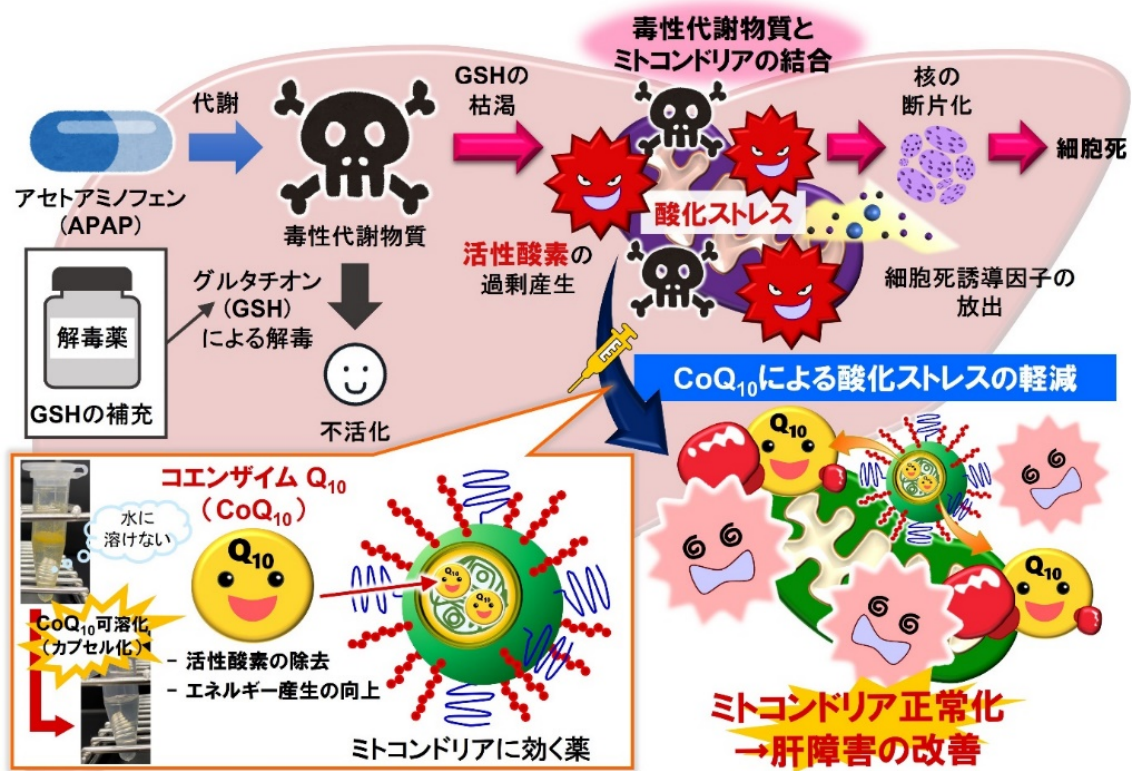


図 1. ミトコンドリアを狙う抗酸化治療の概略図

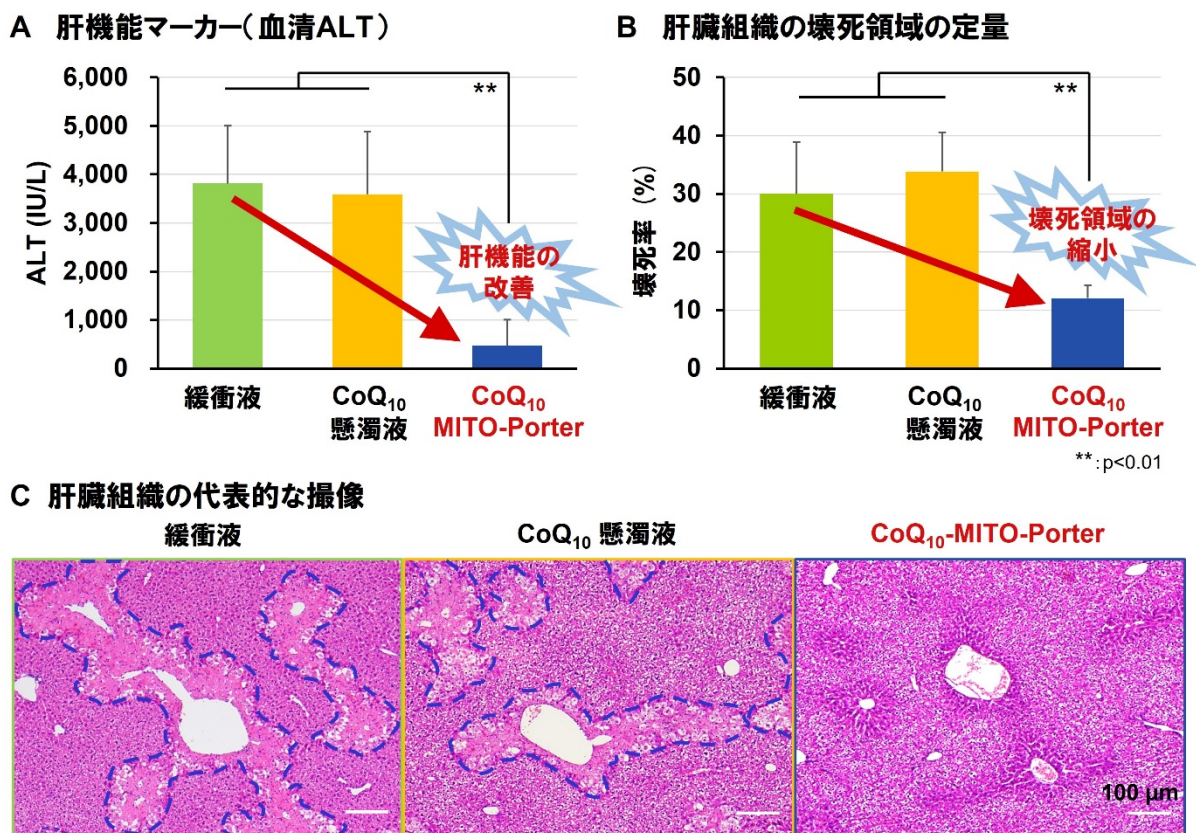


図 2. APAP 肝障害モデルマウスに対する治療効果の検証 (A) 肝機能 (B) 肝臓組織の壊死率 (C) 肝臓組織の染色画像 (青点線：壊死領域)

【用語説明】

- *1 グルタチオン（GSH） … 生体内で合成される抗酸化物質。CoQ₁₀と同様に活性酸素から細胞を保護する働きがある。肝臓では、異物を解毒する過程に関与する。
- *2 ポリエチレングリコール … 高分子化合物。安全性が高い物質で医薬品や家庭用品（化粧品など）に使われている。製品の水分調整や有効成分の安定性を保持する目的で配合される。
- *3 ALT … 肝細胞で産生される酵素。肝臓がダメージを受け、細胞が破壊されると血液中に放出されるため、肝機能の指標として用いられる。