

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601  
研究種目：挑戦的研究（萌芽）  
研究期間：2019～2020  
課題番号：19K22678  
研究課題名（和文）胎盤を標的とした薬剤キャリアの開発による妊娠高血圧腎症の新規治療戦略の構築

研究課題名（英文）Development of drug delivery system using nano-micelle carrier targeting placenta complicated with preeclampsia

研究代表者  
藤井 知行 (Fujii, Tomoyuki)  
東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：40209010  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、生理的蛋白質トロンボモジュリン（TM）に着目して、ポリエチレングリコール化（PEG化）により、種々の薬剤の結合が可能なPEG-TMキャリアを作成して、胎盤を標的臓器とした薬剤送達法の確立を目指した。種々のPEG-TMライブラリーから、胎児移行がなく胎盤集積性が高い構造として、PEGフレームに7のTM分子を結合したキャリアを同定した。妊娠高血圧腎症マウスモデルに対してこのPEG-TMを投与したところ、TM単独投与と比較して少量の投与で症状改善を確認した。このPEG-TMは、TMによる胎盤機能の向上と同時にPEG化による胎盤集積性による胎盤への効果を増強させることが期待できる。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究においてトロンボモジュリン（TM）はその血管保護作用、抗炎症作用により胎盤機能保護作用を発揮することが推定されていた。本研究では、そのTMのPEG化フレームによりTM同志の分子密度を高めることで胎児移行性がなく胎盤集積性が上昇するという知見をえた。PEG化TMに薬剤を搭載させて投与する場合に、より少量で胎盤集約的にその効果を発揮させることが可能となると推測された。胎盤機能障害を背景に生じる様々な周産期疾患の薬剤開発において、本研究により見出された技術は幅広い応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to develop a novel drug delivery system targeting the placenta focusing on PEGylated thrombomodulin (TM). From a variety of PEG-TM libraries, we identified a PEG-framed carrier with seven TM molecules attached to it as a structure with high placental integration without fetal transfer. When this PEG-TM was administered to a mouse model of preeclampsia, the improvement of the PE symptoms was observed with a smaller dose than with an administration of TM alone. This PEG-TM is expected to improve placental function by the protective effect of TM and at the same time, can enhance the pharmacological effect of the agent attached to PEG-TM.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠 ドラッグデリバリーシステム 胎盤 トロンボモジュリン

## 1. 研究開始当初の背景

周産期疾患には胎盤機能の障害を背景として発症する疾患が多い。特に、妊娠高血圧腎症(PE)は全妊婦の5%に発症し、高血圧に続発して重篤な肝障害、脳血管障害を母体に生じ、胎児に対する発育障害を引き起こす。そのため、PEに代表される周産期疾患の病態機序となっている胎盤機能障害自体をターゲットとした新規治療法の開発が切望されている。我々は先行研究においてアンギオテンシン2(Ang2)誘導性PEマウスモデルにトロンボモデュリン(TM)投与がPE症状を改善することを確認してきた。しかし、TM自体の妊婦への投与は出血性の副作用の懸念から禁忌となっており、副作用のリスクを回避しつつ胎盤への効果を高める工夫が求められる状況であった。これまで胎盤を対象とした薬剤送達技術に関する知見は乏しい。しかし、胎児への薬剤移行が少なく、胎盤集積性の高い薬剤送達法の開発が周産期疾患の治療薬剤開発に必要とされている。

## 2. 研究の目的

本研究では近年ドラッグデリバリーシステムの基盤技術として注目されるポリエチレングリコール(PEG)付加に着目して、胎盤機能改善による周産期疾患の治療への応用が可能なPEG化TMを基盤とした薬剤キャリアの開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

種々の構造のPEGフレームにTMを結合したPEG-TMライブラリーを作成して、胎盤通過性と全身臓器の薬剤分布に着目して解析を進めた。PEG-TMを蛍光標識を施した状態で妊娠マウスに投与を行い、IVIS画像システムを用いて母体、胎盤、胎児へのそれぞれの分布を検討した。胎児への薬剤移行がなく、かつ他の臓器と比較して胎盤への集積性が高いPEG-TMの条件の同定を行った。至適条件のPEG-TMを決定後に、Ang2誘導性PEマウスモデルに投与を行い、薬剤投与量とPE症状改善の関係を調べた。

## 4. 研究成果

### 検討課題1: PEG化TMキャリアの作成と胎盤通過性・臓器集積性の検討

種々のPEG-TMライブラリーから、胎児移行がなく胎盤集積性が高い構造として、PEGフレームに7のTM分子を結合したキャリアを同定した。薬剤に蛍光標識を施してIVIS画像で確認を行った結果では、TMそのものの投与であっても胎児への薬剤移行は認められなかった。蛋白質であるTMの分子量は2000と大きくTM自体の胎児移行は極めて少ないと予想されていたが、PEG化することによりさらに分子量が大きくなり、脂溶性が低くなることで胎盤通過性の

懸念はなくなると考えられた。一方で、至適条件の PEG-TM では、TM の投与と比較して、胎盤への集積性が特に増加しており、一方で、肝臓や腎臓などの他の臓器への分布は減少していた。このことは、胎盤には TM が生理的に豊富に産生されており、TM 自体が絨毛細胞への親和性が高い分子であることに関連していると推定された。また、PEG 化フレームにより TM 分子の分子密度を高めることでそうした親和効果が増強してさらに胎盤集積性が増強していると考えられた。

## **検討課題 2: 妊娠高血圧腎症 (PE) マウスモデルにおける治療効果の検討**

PE マウスモデルに対してこの PEG-TM を投与したところ、TM 単独投与と比較して少量の投与で高血圧、蛋白尿、胎児発育不全などの代表的な PE 症状の改善を得ることができた。このことから、PEG-TM をキャリアとして、治療薬剤を投与した場合には、TM による胎盤機能の改善作用を発揮すると同時に胎盤集約的な薬剤効果が期待できると考えられる。

## **成果のまとめ**

周産期疾患への治療薬開発では、胎児毒性の懸念や妊娠母体への副作用が障壁となる。本研究において開発された PEG-TM キャリアはそれらの障壁を乗り越える有効な手段であると同時に、胎盤機能の保護作用が期待できる魅力的な薬剤送達アプローチである。胎盤を標的臓器とした薬剤がない現状において、本研究から得られた知見は、周産期疾患の薬剤開発への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sasagawa Tadashi, Jinno-Oue Atsushi, Nagamatsu Takeshi, Morita Kazuki, Tsuruga Tetsushi, Mori-Uchino Mayuyo, Fujii Tomoyuki, Shibuya Masabumi	4. 巻 20
2. 論文標題 Production of an anti-angiogenic factor sFLT1 is suppressed via promoter hypermethylation of FLT1 gene in choriocarcinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-020-6598-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Midori, Iriyama Takayuki, Suzuki Kensuke, Sayama Seisuke, Tsuruga Tetsushi, Kumasawa Keiichi, Nagamatsu Takeshi, Homma Kengo, Naguro Isao, Osuga Yutaka, Ichijo Hidenori, Fujii Tomoyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 ASK1 promotes uterine inflammation leading to pathological preterm birth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-58653-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Tatsuya, Nagamatsu Takeshi, Schust Danny J., Ichikawa Mayuko, Kumasawa Keiichi, Yabe Shinichiro, Iriyama Takayuki, Hirota Yasushi, Osuga Yutaka, Aoki Junken, Yatomi Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 82
2. 論文標題 Placental expression of lysophosphatidic acid receptors in normal pregnancy and preeclampsia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 e13176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aji.13176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	永松 健  (Nagamatsu Takeshi)  (60463858)	東京大学・医学部附属病院・准教授    (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------