

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11063

研究課題名(和文) 蘇生後脳障害に対する新規ミトコンドリア標的型治療薬の開発と治療効果の検証

研究課題名(英文) Drug discovery of nano-molecule mitochondria targeted agent and impact on post cardiac arrest brain injury

研究代表者

池田 浩平 (Kohei, Ikeda)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：60792471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：活性型ビタミンB1を封入したミトコンドリア標的型ナノカプセル(VB1-MITO-Porter)を作製し、ビタミンB1(VB1)単独投与群と比較して有意にミトコンドリアATP産生能を増強することを確認した。このVB1-MITO-Porterのマウス心停止蘇生モデルにおける生存率改善効果を検証したところ、蘇生後10日間のマウス生存率と神経学的スコアに有意差は認めなかった。また、蘇生24時間時点での2群における病理学的脳細胞変性においても2群間での有意差を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心停止後の脳障害の治療薬の開発は喫緊の課題である。本研究ではミトコンドリアでのATP合成能を有意に上昇させる活性型ビタミンB1ナノ粒子の作製に成功したが、生体(マウス)における蘇生後生存率と脳障害における治療効果を認めることはできなかった。

研究成果の概要(英文)：Mitochondrial dysfunction following ischemia/reperfusion injury including cardiac arrest and CPR is characterized by an impairment of mitochondrial function which leads to pro-apoptotic signaling and cell death. No pharmacological agent has yet been found to improve clinical outcomes after cardiac arrest. We developed a new mitochondria targeted nano-particle involving active form vitamin B1, VB1-MITO-Porter. This VB1-MITO-Porter statistically increased ATP turn over of SHSY5Y cell's mitochondria in-vitro. However, VB1-MITO-Porter did not improve 10-day survival and histological brain injury on murine cardiac arrest model.

研究分野：心肺蘇生

キーワード：心停止蘇生 虚血再灌流傷害 ミトコンドリア Drug Delivery System

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、日本における院外心停止患者数は年間10万人で、長期生存率は10%程度である。加えて、生存者の約50%に何らかの永続的な神経学的後遺症が残存し、後遺症無く社会復帰できる患者は極端に少ない。心停止患者の治療法開発においては、医療機関到着後の治療開始を想定しなければならず、心肺蘇生完了後の治療開始で効果を発揮できることが求められる。この点において、現在、心停止患者の神経学的予後を改善する治療薬は未だ開発できていない。ミトコンドリアは心停止蘇生後臓器障害の治療ターゲットであり、虚血再灌流後のミトコンドリアにおけるアデノシン三リン酸 (ATP) 枯渇は、細胞死の契機となる。ミトコンドリア内に存在するピルビン酸デヒドロゲナーゼ (Pyruvate dehydrogenase: PDH) は、ATP産生に必須の物質であり、その活性は蘇生後に急激に低下する。研究代表者は、マウス心停止蘇生モデルにおいて、PDHの補酵素チアミンニリン酸 (Thiamine pyrophosphate: TPP) の前駆体であるチアミンの蘇生開始前 (心停止中) の静脈投与が、対照群と比較して有意に長期生存率と神経学的機能を改善することを明らかにした。

2. 研究の目的

前述の研究では、蘇生直後のマウス脳細胞内のTPP濃度は、蘇生前に比して有意に減少していた。さらに、チアミン (VB1) を蘇生完了後に投与しても神経保護効果を認めず、TPPを迅速かつ効率的にミトコンドリアへ送達する方法がないと、蘇生後投与の治療効果は期待できない。そこで、蘇生後治療の一手段として、薬物送達システムの一つであるナノ粒子を用いたミトコンドリアへのチアミン送達を想定した。このMITO-Porterを用いることで、チアミン単剤では不可能であった蘇生直後のミトコンドリアへの迅速なTPP送達が可能と考え、本研究を立案し、マウス心停止蘇生モデルにおける脳保護効果を検証する。

3. 研究の方法

活性型ビタミンB1 (TPP) を内封したMITO-Porterに細胞導入ならびにミトコンドリア移行能を有するオクタアルギニンを搭載したVB1-MITO-Porterを調製する。8-10週令の雄C57BL/6J野生型マウスを無作為に2群 (対照群、VB1-MITO-Porter群) に割り付けする。マウスを純酸素、イソフルラン吸入下に気管挿管し、塩化カリウムを経静脈投与することにより心停止させ、8分後に蘇生を開始する。自己心拍再開1分後に対照群ではVehicleを、VB1-MITO-Porter群ではVB1-MITO-Porterを経静脈的に投与する。心肺蘇生1時間後に抜管し、生存率、神経学的機能、脳組織 (皮質、海馬)、PDH活性について評価する。

4. 研究成果

TPPをミトコンドリア標的型ナノ粒子 (MITO-Porter) に搭載し、ミトコンドリア移行能が最適化されたVB1-MITO-Porterを作製した。VB1-MITO-PorterをSH-SY5Y細胞に投与後、継時的にATP産生能を評価したところ、VB1単独投与群と比較して有意にATP産生能を増強することを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 | 三尾 寧 (Mio Yasushi) (00266686) | 東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651) | |
| 研究分担者 | 山田 勇磨 (Yamada Yuma) (60451431) | 北海道大学・薬学研究院・准教授 (10101) | |

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 |
|---------|---------|
| | |