

令和 6 年 5 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20955

研究課題名（和文）薬剤搭載高分子ナノミセル技術を用いた、胎盤通過性を制御した新規早産治療薬の開発

研究課題名（英文）Development of a novel drug against preterm labor with controlled placental passage using polymeric nano-micelle technology

研究代表者

鈴木 研資（Suzuki, Kensuke）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60964939

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：インドメタシンミセルと類似した構造をとるPEGylated-Gold Nanoparticles (GNPs)を用いてヒト胎盤通過性の違いを検証し、GNPsはサイズ依存性に胎盤通過性が低下することを明らかにすることに成功した。  
この結果を基にGNPsと類似した構造を有する、インドメタシンを搭載した高分子ナノミセルの安定した作成に成功した。このインドメタシンミセルを用いてヒト胎盤灌流モデルでの検証を行い、インドメタシンミセルがインドメタシンと比して胎盤通過性を低減することを示すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤の胎盤通過性に関しては明らかになっていない部分が多く、実際に妊婦への薬剤投与を行って通過性を検証することは倫理的な観点から難しい。本研究は胎盤を通過しやすい物質の特性に注目し、高分子ナノミセルを用いて胎盤通過性の高い物質が有する、「サイズの小ささ」と「脂溶性の高さ」を転換し、「サイズが大きく」「水溶性」の薬剤を生成した。本研究はPEGを用いたミセルがサイズ依存性に胎盤通過性が制御されることを示し、そのサイズカットオフを明らかにするとともに、実際にインドメタシンミセルを作成し、インドメタシンと比べてヒト胎盤灌流モデルにおいて胎盤通過性を制御することに成功した最初の研究である。

研究成果の概要（英文）：We have examined the difference in human placental passage using PEGylated-Gold Nanoparticles (GNPs), which have a structure similar to that of indomethacin micelles, and have successfully demonstrated that GNPs have a size-dependent decrease in placental passage.  
Based on these results, we succeeded in preparing stable indomethacin-loaded polymeric nano-micelles with a structure similar to GNPs. Using these indomethacin micelles, we validated them in a human placental perfusion model and succeeded in showing that indomethacin micelles reduce placental passage compared to indomethacin.

研究分野：周産期

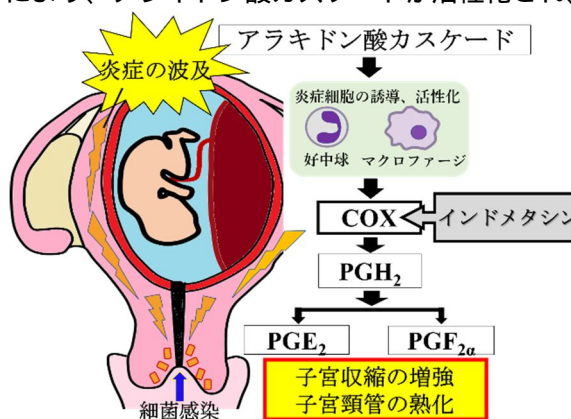
キーワード：薬剤の胎盤通過性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠中の薬剤使用には大きな障壁が存在する。薬剤の安全性が重視され、病態生理から効果が期待できる薬剤であっても、胎児への安全性のエビデンスに乏しく、妊婦への使用経験の少ない薬剤の投与は敬遠される。一方で、妊婦を対象にした臨床試験は倫理的な観点から困難を極め、それ故妊婦を対象とした臨床で使用される薬剤の開発は実現されていない。

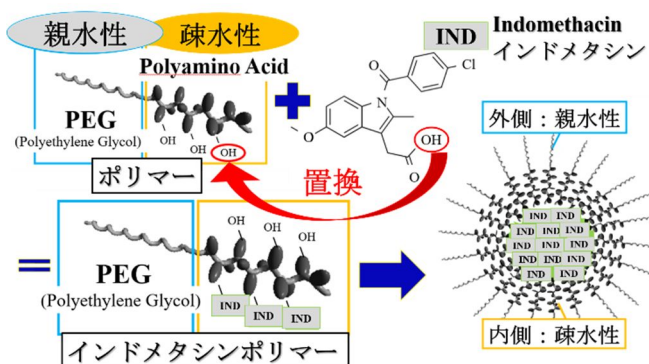
世界では 10 人に 1 人の児が早産で出生し、新生児/乳幼児死亡の主要な原因であるが、早産に対する病態に即した有効な治療法は存在しない。早産の原因は多岐にわたるが、近年の研究により経膈的な細菌感染とそれに伴う上行性の炎症の波及が病態形成において中心的な役割を担うことが明らかにされている。炎症性サイトカインにより、アラキドン酸カスケードが活性化され、COX の活性化を介して産生されるプロスタグランジン(PG: Prostaglandin)によって主症状である子宮収縮の増強と子宮頸管の熟化が促される。COX 阻害剤である IND は PG 産生を抑制し、強力な早産抑制効果を示すことが知られている。しかし IND は容易に胎盤を通過し、胎児の動脈管収縮を代表とした胎児毒性を示すことから本邦においては使用禁忌となっている。



### 2. 研究の目的

薬剤の胎盤通過性は、物質の大きさ 脂溶性の程度 血中蛋白結合率 イオン化の程度によって規定される。IND は分子量が 357.79 g/mol と小さく、脂溶性が高いことにより高い胎盤通過性を有すると想定される。この IND の性質を解決する方法として、ナノ医薬品開発の分野で広く用いられている高分子ナノミセルに注目した。高分子ナノミセルは、生体に安全なポリエチレングリコール(PEG: Polyethylene glycol)鎖から構成される親水性部分と、アミノ酸で構成される疎水性部分からなるポリマーが自己会合して形成され、PEG 鎖の伸長によってサイズを自由に設計することが可能である。

本研究の目的は、IND の薬効や薬物動態を大きく変化させることなく、IND の胎盤通過性を制御したインドメタシン搭載高分子ナノミセル(IND/m: Indomethacin micelle)を開発することである。



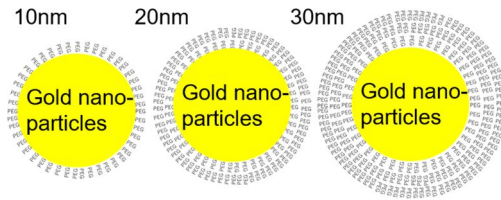
### 3. 研究の方法

分娩後のヒト胎盤を用いて胎児循環・母体循環を模倣し、実際の妊婦に薬剤を投与することなく物質の胎盤通過を検証することが可能なモデルである ex vivo ヒト胎盤灌流モデルを用いて、IND/m と類似した構造で、サイズが既知の PEGylated-Gold Nanoparticles を用いて、サイズの違いによる胎盤通過性の違いについて検証する。

さらに、この結果を基に、高分子ミセルのポリマーのアミノ酸と IND が有するヒドロキシ基を置換することでポリマー内に IND を導入し、サイズが小さく脂溶性の高い IND を内部に搭載し、全体としては

サイズの大きい水溶性の性質を示すインドメタシン搭載高分子ナノミセル (IND/m: Indomethacin micelle) を生成し、その胎盤通過性について検証、胎盤通過性のない IND/m を作成する。

また、妊娠マウスにおける IND、IND/m 投与時の胎仔動脈管への影響について比較検証する為、妊娠 15 日目のマウスに、生理食塩水、IND、IND/m を母獣尾静脈より投与し、各薬剤最終投与後 24 時間にマウスを安楽死させ、胎仔の胸部を摘出し、動脈管の狭窄・閉鎖の有無について組織学的に評価する。



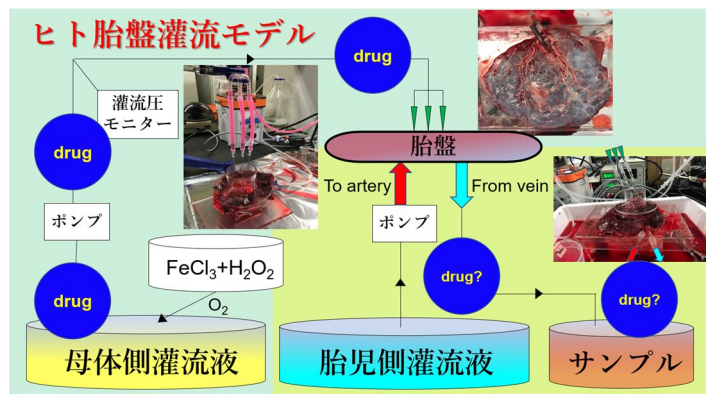
### 4. 研究成果

ヒト胎盤灌流モデルを用いて、PEGylated-Gold Nanoparticles (GNPs) 用いて、10nm、20nm、30nm の GNPs それぞれについてヒト胎盤通過性の違いを検証した。その結果、GNPs はサイズ依存性に胎盤通過性が低下し、30nmGNPs がほとんど胎盤を通過しないことを示すことが出来、PEG でコーティングされた物質の胎盤通過におけるサイズのカットオフが 30nm にあることを明らかにすることに成功した。

この結果を基に GNPs と類似した構造を有する、40nm のインドメタシンを搭載した高分子ナノミセルの安定した作成

に成功した。このインドメタシンミセルを用いてヒト胎盤灌流モデルでの検証を行い、インドメタシンミセルがインドメタシンと比して胎盤通過性を低減することを示すことに成功した。我々は、インドメタシンが有する分子が小さく脂溶性であるという特徴を高分子ナノミセルを用いて変換し、より大きく水溶性の、インドメタシンに比べて胎盤通過性の低いインドメタシンミセルを開発することに成功した。

動物実験に関しては、インドメタシンの胎児毒性として代表的な動脈管収縮についての実験を中心に施行したが、マウスの動脈管は非常に細く、病理組織の切片を作ることに難渋した。また、インドメタシンはコントロールとして動脈管収縮を起こすものであるとして実験に臨んだが、インドメタシン投与でも安定して動脈管収縮を示すモデルが確立できなかった。インドメタシンが可逆性変化であることは報告にもあるが、インドメタシンを投与した全例で動脈管収縮が



起こるわけではないかもしれないと考えている。また、インドメタシンが動脈管収縮を起こす血中濃度についても明らかではないため、他の動物実験との整合性を取りながら、安定してインドメタシン投与による動脈管収縮が起こるモデルの習得を試みている。薬効および胎児毒性を評価できる適切な系を得ることは必須であり、今後更なる研究を行いたいと考えている。

本研究はまだ検証しなければならないことが多数残っており、いまだ発展途上である。本研究のように高分子ナノミセルによる胎盤通過性の制御を意図した研究の報告は存在せず、薬剤の胎盤通過性の低減という新しいアプローチであるこの技術は、構造式中にヒドロキシ基を有する薬剤への応用が可能であり、妊娠中の薬物治療を大きく進歩させる可能性を有していると考えられる。今後も研究を推し進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木 研資
2. 発表標題 ナノキャリアを用いたインドメタシンの胎盤通過性制御による胎児毒性の回避と早産治療への適用
3. 学会等名 第30回 日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------