医療系



薬効解析学講座 准教授

田口 和明

博士 (薬学)

Associate Professor Division of Pharmacodynamics

TAGUCHI Kazuaki

Ph.D. in Pharmacy

DDS/ヘモグロビン/ 一酸化炭素/難治性疾患

Drug delivery system / Hemoglobin / Carbon monoxide / Intractable disorder

研究概要

ー酸化炭素(CO)は、高濃度かつ長時間暴露されることでCO中毒を引き起こす有毒ガスとして広く知られています。一方で、低濃度のCOは、抗炎症・抗酸化・抗アポトーシス作用などの多くの生理活性を示すことが近年の多くの基礎研究の結果から明らかとなっています。そのため、COは新規医療ガスとしての高いポテンシャルを秘めていますが、ガス分子であるCOを生体内に直接投与することは難しく、また、ガス分子の状態で生体内のCO濃度や体内動態をコントロールすることは容易でなく、COを用いた創薬は実現していません。

COは生体内でヘムの代謝過程において恒常的に 産生されており、その大部分は血中タンパク質で あるヘモグロビンに結合することで体内を移動し ています。つまり、ヘモグロビンは内因性のCO キャリア及びCOリザーバーであると言えます。そ こで私は、このヘモグロビンとCOの関係に着目し て、ヘモグロビン製剤である「赤血球 (RBC)」と 赤血球代替物製剤として開発が進められている 「ヘモグロビン小胞体 (HbV)」を用いてCOデリバ リーシステムの構築を行っています。これまでに、 CO結合型赤血球 (CO-RBC) とCO結合型HbV (CO-HbV)がCO放出制御担体として必要不可欠な CO放出性と安全性を有することを明らかにすると ともに、難治性疾患モデル動物(特発性肺線維症・ 潰瘍性大腸炎・急性膵炎と多臓器不全合併症・出 血性ショック・虚血再灌流傷害)を用いた検討によ りCOの創薬シーズとしての可能性とその作用メカ ニズムを実証しています。

現在、CO-RBCとCO-HbVを用いCOの難治性炎 症疾患治療薬としての更なる可能性を追求してお り、CO製剤の臨床開発を目指して研究を展開して います。

Carbon monoxide (CO) is known to cause CO toxicity at high concentration, but at low concentration CO demonstrates a variety of physiological activities such as antiinflammatory, anti-oxidative, and anti-apoptosis. Thus, low concentration CO has attracted interest as a topic of research for its possible clinically viable applications as a novel therapeutic agent. However, controlling plasma CO concentration and disposition in the body remain a great challenge. I have attempted to develop a novel CO delivery system using two kinds of hemoglobin preparations, red blood cell (RBC) and hemoglobin-vesicles (HbV). The stability and safety profiles of CO-bound RBC (CO-RBC) and CO-bound HbV (CO-HbV) as CO carriers have been established in animal studies. Furthermore, the therapeutic potential of these CO carriers against intractable disorders have also been demonstrated in experimental animal models. At present, my research focuses on establishing the clinical use of CO-RBC and CO-HbV.

主な論文

- Taguchi K et al., Biomimetic carbon monoxide delivery based on hemoglobin vesicles ameliorates acute pancreatitis in mice via the regulation of macrophage and neutrophil activity. *Drug Deliv.* 25(1): 1266-74 (2018).
- Taguchi K et al., The Use of Hemoglobin Vesicles for Delivering Medicinal Gas for the Treatment of Intractable Disorders. *J Pharm Sci.* 106(9): 2392-400 (2017).

