

## メトホルミン内包肺動脈標的型ナノカプセルは 肺動脈性肺高血圧症モデル動物の病態を改善させる

### 【ポイント】

- ・メトホルミンを封入した肺動脈標的型ナノカプセルを作製し、これが肺動脈性肺高血圧症のモデルラットにおいて、血行動態、右室肥大、肺動脈中膜肥厚を改善させることをあきらかにしました。
- ・このナノカプセルは、既存の肺動脈拡張薬や、新規の肺動脈性肺高血圧症の治療薬候補の効果を高める可能性があり、さまざまな肺動脈性肺高血圧症の治療への応用が期待されます。

### 【概要】

北海道大学病院小児科の永井礼子 特任助教、武田充人 准教授、真部淳 特任教授、同呼吸器外科の加藤達哉 教授、同病理診断科の松野吉宏 客員臨床教授らのグループは、メトホルミン内包肺動脈標的型ナノカプセルを作製し、これが肺動脈性肺高血圧症のモデルラットにおいて、血行動態や肺小動脈病理像を改善させることをあきらかにしました。

### 【背景】

肺動脈性肺高血圧症は、肺の小さな動脈（肺小動脈）が狭くなったり、硬くなることで血液の流れが悪くなり、心臓から肺へ血液を流す肺動脈の血圧が上昇する疾患です。肺動脈性肺高血圧症の治療薬として、プロスタサイクリン製剤、ホスホジエステラーゼ5阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬などが開発され、実用化されています。しかし、肺動脈性肺高血圧症の予後はいまだ芳しくなく、5年生存率は約60%とされています。

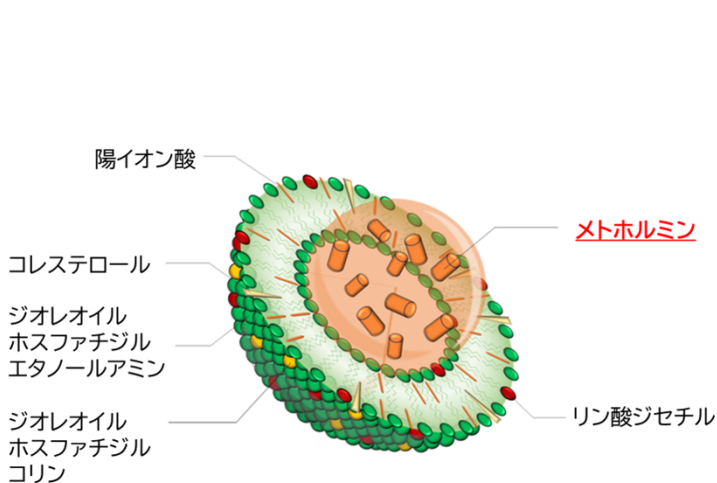
メトホルミンは糖尿病の治療薬としてよく知られていますが、肺動脈性肺高血圧症のモデル動物においても、右心室の機能と酸化ストレスを改善したと報告されています。しかし、メトホルミンは致命的な乳酸アシドーシス、低血糖、胃腸障害、肝障害などの重大な副作用をきたすことがあります。そこで本研究グループでは、肺動脈を標的としたナノカプセルに少量のメトホルミンを封入し、肺動脈に局所的に作用させることで、メトホルミンの副作用を軽減しつつ肺動脈性肺高血圧症の病態を改善させることを目指した、新しい治療法を開発することとしました。

### 【研究方法】

最初に、カチオン性脂質を含む複数の脂質を用いてメトホルミンを封入した肺動脈標的型ナノカプセルを作製しました。次に、健常者の方々および肺動脈性肺高血圧症の患者さん由来のヒト肺動脈平滑筋細胞において、作製したナノカプセルの取り込みと細胞生存率への影響を評価しました。さらに、肺動脈性肺高血圧症モデルラットを用いて、作製したナノカプセルの肺動脈性肺高血圧症における治療効果を評価しました。

## 【研究成果】

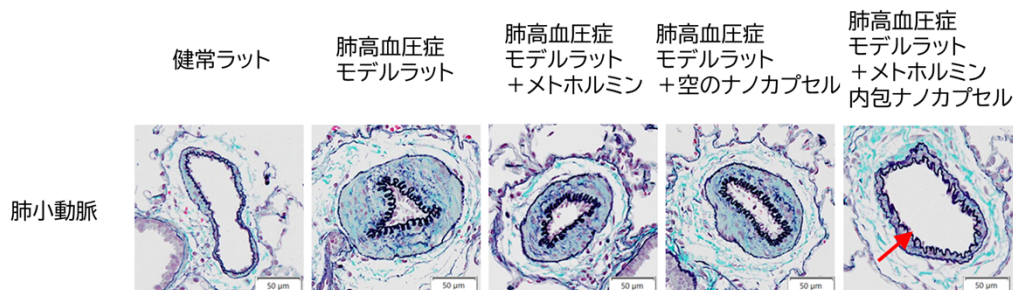
本研究グループはメトホルミンを封入した肺動脈標的型ナノカプセルを作製し【図1】、ヒト肺動脈平滑筋細胞に投与したところ、その細胞の増殖を抑制する効果を実証することができました。さらに、肺動脈性肺高血圧症モデルラットにメトホルミン内包ナノカプセルを投与したところ【図2】、血行動態、右室肥大、肺動脈中膜肥厚を改善させることができました【図3】。また、メトホルミン内包ナノカプセルが、肺動脈性肺高血圧症モデルラットの肺に効果的に蓄積することを確認できました。肺動脈性肺高血圧症モデルラットにおいて、ナノカプセル投与による急性の副作用は認めませんでした。



【図1】メトホルミン内包ナノカプセルの組成。複数の脂質で、メトホルミンをくるんでいます



【図2】メトホルミン内包ナノカプセルを、肺高血圧症モデルラットへ投与しました。メトホルミン単独投与群、空のナノカプセル投与群も設定し、比較しました



【図3】各ラットの肺小動脈の病理像。メトホルミン内包ナノカプセルを投与された、肺高血圧症モデルラットでは、肺小動脈の中膜肥厚が改善しています(赤矢印)

## 【今後の展望】

肺動脈性肺高血圧症では、肺動脈内の炎症性サイトカインの増加が病状の悪化に寄与していると言われています。一方で、抗炎症作用を持つアデノシン-リン酸活性化プロテインキナーゼと呼ばれる酵素が、肺動脈性肺高血圧症の進行を抑制することが報告されています。メトホルミンには、アデノシン-リン酸活性化プロテインキナーゼを活性化させる作用があり、この作用が肺動脈性肺高血圧症の改善に関わっていると考えられます。

メトホルミンを封入した肺動脈標的型ナノカプセルの投与は、メトホルミンを肺動脈に局所的に作用させることが可能であり、肺動脈性肺高血圧症に対して安全で、革新的な治療法になりうると考えられます。さらにこのナノカプセルは、既存の肺動脈拡張薬や新しい肺動脈性肺高血圧症の治療薬候補の効果を高める可能性があり、さまざまな肺動脈性肺高血圧症の治療への応用が期待されます。

この研究の成果は日本時間 2025 年 4 月 30 日（水）公開の薬学分野の専門誌 *Frontiers in Pharmacology* 誌にオンライン掲載されました。

#### 【謝辞】

この研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業（助成番号 19K17623）、2020 年度 秋山記念生命科学振興財団 研究助成、令和 2 年度 寿原記念財団 研究助成、2019 年度アクテリオン契約研究助成、2023 年度 川野小児医学奨学財団研究助成による支援の元で行われました。

#### 【用語解説】

ナノカプセル：直径が 1 ナノメートルから数百ナノメートルの、非常に小さなカプセルです。ナノカプセルは、薬物や栄養素などを効率的に内包し、輸送する手段として利用されています。ナノカプセルは非常に小さいので細胞と細胞の間を通過することができ、体内の特定の部位に直接成分を届けることが可能となります。

#### 論文名

Pulmonary Artery-Targeted Low-Dose Metformin-Loaded Nanocapsules Safely Improve Pulmonary Arterial Hypertension in Rats

#### 著者名

永井礼子<sup>1,2</sup>、正木直樹<sup>3</sup>、佐藤弘樹<sup>4,5</sup>、加藤達哉<sup>6</sup>、高桑恵美<sup>7</sup>、松野吉宏<sup>7</sup>、真部淳<sup>1</sup>、武田充人<sup>1</sup>

（1 北海道大学病院小児科、2 東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科、3 東北大学心臓血管外科、4 大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座、5 大分大学医学部附属病院災害マネジメント総合支援センター、6 北海道大学病院呼吸器外科、7 北海道大学病院病理診断科）

#### 雑誌名

*Frontiers in Pharmacology*（薬学分野の専門誌）

#### DOI

doi: 10.3389/fphar.2025.1577570

#### 公表日

2025 年 4 月 30 日（日本時間）

#### お問い合わせ先

北海道大学病院小児科 特任助教 永井 礼子（ながい あやこ）

TEL 011-706-5954 FAX 011-706-7898 メール ayakonagai@med.hokudai.ac.jp

#### 配信元

北海道大学病院総務課総務係（〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目）

TEL 011-706-7631 FAX 011-706-7627 メール pr\_office@huhp.hokudai.ac.jp