

Title	薬剤耐性がん治療を目指したDDS製剤の戦略的創剤と評価
Sub Title	DDS technology innovation strategy for the treatment of drug-resistant cancer
Author	田口, 和明(Taguchi, Kazuaki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>ヘモグロビンに一酸化炭素 (CO) を結合させたカルボキシヘモグロビンにアルブミンを架橋剤であるN-succinimidyl 3-maleimidopropionateを介して結合させたヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体を作製した。電気泳動及びサイズ排除クロマトグラフィーの結果から、ヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体は、コアに位置するカルボキシヘモグロビンを3個のアルブミンが覆った構造を有していた。次に、パクリタキセルとヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体を混合することでパクリタキセル担持ヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体の調製を試みたが、抗腫瘍効果が期待できる十分量のパクリタキセルをヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体に保持させることが出来なかった。これは、パクリタキセルの水溶性が低いためと考えられた。そこで、ドキソルビシンを酸感受性リンカー (6-maleimidocaproyl hydrazine) を介してヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体に共有結合させたドキソルビシン担持ヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体の調製を試みた。まず、ドキソルビシンと6-maleimidocaproyl hydrazineを結合させたアルドキシソルビシンを合成し、2-イミノチオランを介してアルブミンとアルドキシソルビシンを結合させた。ヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体1分子当たり最大10個のアルドキシソルビシンを結合させることが出来るが、ヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体の構造変化を最小限に抑え、十分な抗腫瘍効果が期待できる平均3個のアルドキシソルビシンをヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体に結合させた。現在、作製したドキソルビシン担持ヘモグロビン-アルブミンクラスターCO体の構造、物理化学的特性、ドキソルビシン放出性、乳がん (MCF-7細胞)、膵臓がん (AsPC-1細胞)、肝臓がん (HepG2細胞)、メラノーマ (B16F10細胞) における抗腫瘍効果、H9C2細胞における心筋傷害性について詳細に検討中である。</p> <p>Carbon monoxide (CO)-bound Hemoglobin-Albumin cluster was prepared by conjugation of albumin with carboxyhemoglobin via linker, N-succinimidyl 3-maleimidopropionate. As a result of electrophoresis and size exclusion chromatography, the structure of CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster was inferred that three molecules of albumins wrapped one molecule of carboxyhemoglobin. Then, paclitaxel (PTX)-loaded CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster was prepared by mixing PTX and CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster. However, it was not achieved loading sufficient amount of PTX on CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster due to the low water solubility of PTX. Thus, attempt has been developed doxorubicin (DOX)-loaded CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster. Trimolecular aldorubicins, which was synthesized by linking Dox with acid sensitive functioning group (6-maleimidocaproyl hydrazine), were covalently conjugated to a molecule of CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster via 2-iminothiolane. The structure, physicochemical properties, DOX releasing properties, in vitro anti-tumor efficacy against breast cancer (MCF-7 cell), pancreatic cancer (AsPC-1 cell), hepatocarcinoma (HepG2 cell) and melanoma cell (B16F10 cell), and myocardium toxicity (H9c2 cell) of DOX-loaded CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster are now ongoing.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200177

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師	補助額	500（特B）千円
	氏名	田口 和明	氏名（英語）	Kazuaki Taguchi		
研究課題（日本語）						
薬剤耐性がん治療を目指した DDS 製剤の戦略的創剤と評価						
研究課題（英訳）						
DDS technology innovation strategy for the treatment of drug-resistant cancer						
1. 研究成果実績の概要						
<p>ヘモグロビンに一酸化炭素（CO）を結合させたカルボキシヘモグロビンにアルブミンを架橋剤である N-succinimidyl 3-maleimidopropionate を介して結合させたヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体を作製した。電気泳動及びサイズ排除クロマトグラフィーの結果から、ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体は、コアに位置するカルボキシヘモグロビンを 3 個のアルブミンが覆った構造を有していた。次に、パクリタキセルとヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体を混合することでパクリタキセル担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体の調製を試みたが、抗腫瘍効果が期待できる十分量のパクリタキセルをヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体に保持させることが出来なかった。これは、パクリタキセルの水溶性が低いためと考えられた。そこで、ドキソルビシンを酸感受性リンカー（6-maleimidocaproyl hydrazine）を介してヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体に共有結合させたドキソルビシン担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体の調製を試みた。まず、ドキソルビシンと 6-maleimidocaproyl hydrazine を結合させたアルドキシソルビシンを合成し、2-イミノチオランを介してアルブミンとアルドキシソルビシンを結合させた。ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体 1 分子当たり最大 10 個のアルドキシソルビシンを結合させることが出来るが、ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体の構造変化を最小限に抑え、十分な抗腫瘍効果が期待できる平均 3 個のアルドキシソルビシンをヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体に結合させた。現在、作製したドキソルビシン担持ヘモグロビン-アルブミンクラスター CO 体の構造、物理化学的特性、ドキソルビシン放出性、乳がん（MCF-7 細胞）、膵臓がん（AsPC-1 細胞）、肝臓がん（HepG2 細胞）、メラノーマ（B16F10 細胞）における抗腫瘍効果、H9C2 細胞における心筋傷害性について詳細に検討中である。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Carbon monoxide (CO)-bound Hemoglobin-Albumin cluster was prepared by conjugation of albumin with carboxyhemoglobin via linker, N-succinimidyl 3-maleimidopropionate. As a result of electrophoresis and size exclusion chromatography, the structure of CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster was inferred that three molecules of albumins wrapped one molecule of carboxyhemoglobin. Then, paclitaxel (PTX)-loaded CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster was prepared by mixing PTX and CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster. However, it was not achieved loading sufficient amount of PTX on CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster due to the low water solubility of PTX. Thus, attempt has been developed doxorubicin (DOX)-loaded CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster. Trimolecular aldorubicins, which was synthesized by linking Dox with acid sensitive functioning group (6-maleimidocaproyl hydrazine), were covalently conjugated to a molecule of CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster via 2-iminothiolane. The structure, physicochemical properties, DOX releasing properties, in vitro anti-tumor efficacy against breast cancer (MCF-7 cell), pancreatic cancer (AsPC-1 cell), hepatocarcinoma (HepG2 cell) and melanoma cell (B16F10 cell), and myocardium toxicity (H9c2 cell) of DOX-loaded CO-bound Hemoglobin-Albumin cluster are now ongoing.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			