

Title	メトヘモグロビンを基盤とした硫化水素放出制御担体の開発
Sub Title	Development of novel hydrogen sulfide donor based on methemoglobin
Author	田口, 和明(Taguchi, Kazuaki)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>メトヘモグロビンは硫化水素と可逆的な結合性を示す。そのため、メトヘモグロビンは硫化水素放出制御担体の素材としてポテンシャルを有するが、メトヘモグロビン単体の血中滞留性は低いためメトヘモグロビンを基盤とした硫化水素供与体の開発には製剤工夫が必要である。本研究では、DDS技術を活用してメトヘモグロビンを基盤とした硫化水素供与体を創製し、物性とin vitroにおける有効性の評価を行った。</p> <p>まず、混練法によりヘモグロビンをリポソームに内封したヘモグロビン内封リポソームに亜硝酸ナトリウムを添加することでメトヘモグロビン内封リポソームを調整した。メトヘモグロビン内封リポソームに水硫化ナトリウム水和物を添加することで硫化水素を担持させ、新規硫化水素供与体である硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームを作製した。そこで、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームの物性を評価したところ、球形の脂質二重膜に高濃度のメトヘモグロビンを内封したリポソーム構造を有し、粒子径は約220 nmであった。また、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームの硫化水素担持量及び硫化水素放出性を紫外可視分光法により評価した結果、内封したメトヘモグロビンの殆どに硫化水素が付加しており、この硫化水素はpH依存的に放出された。</p> <p>次に心筋細胞であるH9c2細胞に硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームとドキソルビシンを同時添加したところ、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームはドキソルビシン由来の心筋細胞傷害に対して保護効果を示した。一方で、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームはドキソルビシンによるColon-26細胞(大腸がん細胞)の殺細胞効果に影響を与えたなかった。</p> <p>以上の結果より、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームは新規硫化水素供与体として潜在性を有することが示された。</p> <p>Methemoglobin binds to hydrogen sulfide irreversibly, indicating that methemoglobin possesses a potential as a carrier for hydrogen sulfide. However, it requires pharmaceutical modifications for methemoglobin to develop as hydrogen sulfide donor due to the fact that naked methemoglobin has low blood retention. In this study, attempts have been made to develop hydrogen sulfide donor based on methemoglobin utilized DDS technology and evaluate its physicochemical properties and efficiency in in vitro studies. Hydrogen sulfide-loaded methemoglobin-encapsulated liposome (H2S-metHb-liposome) have been developed by mixing hemoglobin-encapsulated liposome and sodium hydrogen sulfide hydrate. The H2S-metHb-liposome has a spherical structure with phospholipid bilayer membrane containing high concentration of methemoglobin. The diameter of H2S-metHb-liposome was approximately 220 nm in size. In addition, most of encapsulated-methemoglobin bound to hydrogen sulfide with being released the hydrogen sulfide in a pH-dependent manner. Furthermore, H2S-metHb-liposome protected the H9c2 cell from the doxorubicin-induced cell toxicity, while did not inhibit doxorubicin-induced cell toxicity against Colon-26 cell (mouse cell line derived from colon cancer). These results suggest that H2S-metHb-liposome has a potential as H2S donor.</p>
Notes	申請種類: 福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20220003-0018

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	准教授	補助額	500	千円
	氏名	田口 和明	氏名（英語）	Kazuaki Taguchi			

研究課題（日本語）

メトヘモグロビンを基盤とした硫化水素放出制御担体の開発

研究課題（英訳）

Development of novel hydrogen sulfide donor based on methemoglobin

研究組織

氏名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
田口和明 (Kazuaki Taguchi)	薬学部

1. 研究成果実績の概要

メトヘモグロビンは硫化水素と可逆的な結合性を示す。そのため、メトヘモグロビンは硫化水素放出制御担体の素材としてポテンシャルを有するが、メトヘモグロビン単体の血中滞留性は低いためメトヘモグロビンを基盤とした硫化水素供与体の開発には製剤工夫が必要である。本研究では、DDS技術を活用してメトヘモグロビンを基盤とした硫化水素供与体を創製し、物性と *in vitro* における有効性の評価を行った。

まず、混練法によりヘモグロビンをリポソームに内封したヘモグロビン内封リポソームに亜硝酸ナトリウムを添加することでメトヘモグロビン内封リポソームを調整した。メトヘモグロビン内封リポソームに水硫化ナトリウム水和物を添加することで硫化水素を担持させ、新規硫化水素供与体である硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームを作製した。そこで、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームの物性を評価したところ、球形の脂質二重膜に高濃度のメトヘモグロビンを内封したリポソーム構造を有し、粒子径は約 220 nm であった。また、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームの硫化水素担持量及び硫化水素放出性を紫外可視分光法により評価した結果、内封したメトヘモグロビンの殆どに硫化水素が付加しており、この硫化水素は pH 依存的に放出された。

次に心筋細胞である H9c2 細胞に硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームとドキソルビシンを同時添加したところ、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームはドキソルビシン由来の心筋細胞傷害に対して保護効果を示した。一方で、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームはドキソルビシンによる Colon-26 細胞（大腸がん細胞）の殺細胞効果に影響を与えたかった。

以上の結果より、硫化水素担持メトヘモグロビン内封リポソームは新規硫化水素供与体として潜在性を有することが示された。

2. 研究成果実績の概要（英訳）

Methemoglobin binds to hydrogen sulfide irreversibly, indicating that methemoglobin possesses a potential as a carrier for hydrogen sulfide. However, it requires pharmaceutical modifications for methemoglobin to develop as hydrogen sulfide donor due to the fact that naked methemoglobin has low blood retention. In this study, attempts have been made to develop hydrogen sulfide donor based on methemoglobin utilized DDS technology and evaluate its physicochemical properties and efficiency in *in vitro* studies. Hydrogen sulfide-loaded methemoglobin-encapsulated liposome (H2S-metHb-liposome) have been developed by mixing hemoglobin-encapsulated liposome and sodium hydrogen sulfide hydrate. The H2S-metHb-liposome has a spherical structure with phospholipid bilayer membrane containing high concentration of methemoglobin. The diameter of H2S-metHb-liposome was approximately 220 nm in size. In addition, most of encapsulated-methemoglobin bound to hydrogen sulfide with being released the hydrogen sulfide in a pH-dependent manner. Furthermore, H2S-metHb-liposome protected the H9c2 cell from the doxorubicin-induced cell toxicity, while did not inhibit doxorubicin-induced cell toxicity against Colon-26 cell (mouse cell line derived from colon cancer). These results suggest that H2S-metHb-liposome has a potential as H2S donor.

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)
Suzuki Y, Taguchi K, Kure T, Enoki Y, Otagiri M, Sakai H, Matsumoto K.	Liposomal methemoglobin as a potent antidote for hydrogen sulfide poisoning.	Toxicol Appl Pharmacol.	2022 Sep 1;450:116159.