



ナノ粒子化抗酸化剤による運動能力向上の可能性

抗酸化ナノ粒子による副作用のない運動能力の向上

鳥海拓都 Takuto TORIUMI

適度な活性酸素種 (ROS) は、エネルギーの産生や生体機能恒常性に必要であるものの、過剰量の ROS は老化や様々な疾病の原因となるため、抗酸化剤によるアンチエイジングや疾病の治療・予防が広く研究されている。しかし、有益な ROS を保護し、過剰な ROS のみを除去する選択性に課題があり、十分な効果が発揮得られていないのが現状である。本稿では、抗酸化剤のドラッグデリバリーシステム (DDS) 製剤による運動能力向上への応用の可能性について紹介する。

はじめに

医療技術の進歩により平均寿命は延びているものの、健康上の問題なく日常生活できる期間である健康寿命との間には約十年の差があり、依然として縮まっていない。厚生労働省によると、その主な原因として加齢に伴う身体機能の低下が挙げられる。運動機能の低下は、食欲不振や社会的孤立を招き、低栄養や精神的な不調を引き起こし、うつ病や認知症のリスクを高める。したがって、健康寿命の延伸のために運動能力を簡便かつ効果的に向上させる手法の確立が求められている。

運動と酸化ストレス

運動能力の低下には様々な原因があるが、その1つに活性酸素種 (ROS) の影響が挙げられる。適度な ROS は、筋力の発揮やミトコンドリアによるエネルギー産生など、運動能力の発揮に不可欠である。一方で、過剰な ROS は、組織や細胞に炎症や変性 (酸化ストレス) を引き起こし、運動能力や健康を阻害する。そのため、シグナル伝達や代謝等に関連する生理的 ROS を

温存しつつ、炎症や障害の原因となる過剰な ROS のみを除去する「選択的抗酸化」戦略の開発が求められている。

抗酸化剤による運動能力向上とその課題

一般的な抗酸化剤として、アスコルビン酸やポリフェノールが挙げられる。食事やサプリメントなどでも手軽に摂取できるため、人やげっ歯類に対し、運動能力向上を目的として多数の研究が行われている。しかし、アスコルビン酸の摂取は運動能力を向上させず、むしろ低下させる傾向を示している¹⁾。その他の抗酸化剤も期待されるような運動能力向上効果を発揮し得ていないのが現状である²⁾。このような問題が生じる原因として、一般的な抗酸化剤は低分子であるがために、特に細胞内へ容易に取り込まれ、生理的に必要な ROS までも非選択的に除去してしまうという問題がある。加えて、これらの化合物は体内で広範に拡散しやすく、代謝が速いため、期待されるような運動能力向上効果を発揮できず、副作用を示すと考えられる。

運動能力向上を見据えたドラッグデリバリーシステム (DDS) の応用

上記の課題を解決するために、薬物の体内動態を制御し、薬効を最大化しつつ副作用を最小限に抑えるドラッグデリバリーシステム (DDS) 技術を応用した研究が進められている。例えば、脂質ナノ粒子 (SLN) を用い、ポリフェノールの一種であるレスベラトロール (RSV) を投与することでマウスの運動能力の向上に成功している³⁾。この効果は、SLN の利用により RSV の薬物動態や代謝安定性が改善され、その結果、運動

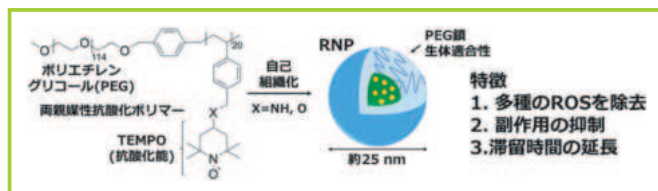
とりうみ・たくと

島根大学材料エネルギー学部 助教

〔経歴〕2023年筑波大学大学院理工情報生命学術院数理工学科学研究群応用理工学学位プログラム物性・分子工学サブプログラム博士後期課程修了、博士 (工学)。日本学術振興会特別研究員 (DC2, PD 切り替え) を経て、同年10月より現職。〔専門〕バイオマテリアル、高分子化学。〔趣味〕ラーメン、コーヒー、ランニング。

E-mail: ttoriumi@mat.shimane-u.ac.jp





によって生じる酸化ストレスを効率的に抑制したためであると考察されている。

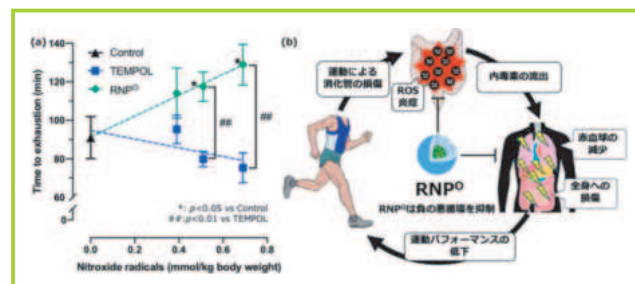
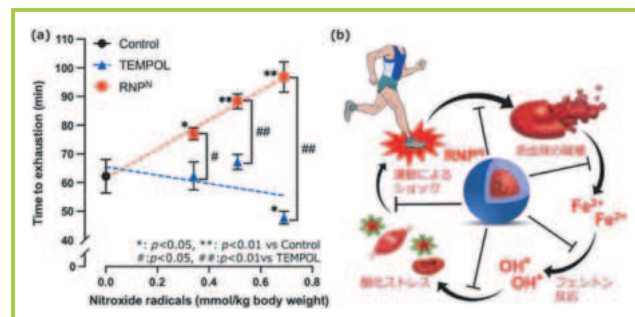
抗酸化高分子ミセル (RNP)

ナノ粒子への薬剤の物理的内包は、簡便であるが、薬効の制御に課題がある。そこで筆者は、抗酸化高分子ミセル (RNP) に着目した (図 1)。RNP は親水性のポリエチレングリコール (PEG) と疎水性のポリスチレンに抗酸化剤であるニトロキシドラジカル (TEMPO) が導入された両親媒性ブロック共重合体が水中で形成する高分子ミセルである⁴⁾。ナノ粒子の表面を生体適合性に優れる PEG で覆い、自己組織化により形成する数十ナノメートルサイズの粒子が正常細胞に取り込まれにくいことで、生理的 ROS を保護し、かつ生体内での滞留時間の延長を実現している。TEMPO のポリマーへの連結基や投与方法の調整により、pH 応答性や滞留部位を制御し、部位選択的に抗酸化作用を発揮できる。

RNP による運動能力向上

RNP は、皮下投与により血中に長時間滞留するため、ラットに RNP^N (図 1 中結合基が NH) を皮下投与し、トレッドミルによるオールアウトテスト (走行不能に至るまでの走行時間から運動能力を評価) を行ったところ、投与量依存性的かつ有意な走行時間延長効果が確認された (図 2a)⁵⁾。この結果は、比較対象である低分子抗酸化剤のヒドロキシ TEMPO (TEMPOL) が高投与量で運動能力を低下させた結果とは対照的であった。RNP^N 群は運動による赤血球の減少が見られず、非運動群と同等の赤血球数を維持していた。血中に滞留する RNP^N によって運動により発生する過剰な ROS が効果的に消去され、赤血球を保護し、酸素運搬能を維持することから、運動能力を向上させると考察している (図 2b)。

より近年では、経口投与により消化管特異的に滞留する RNP^O (図 1 中結合基が O) を用いた研究により、運動により生じる消化管の損傷を抑制から、リーキー



ガットによる全身への炎症を防ぎ、結果として、赤血球や各種臓器を保護し、運動能力の大幅な向上を示す結果が得られている (図 3)⁶⁾。

おわりに

ナノ粒子化抗酸化剤による運動能力向上の可能性について紹介した。DDS 技術は長年研究されてきたが、がん等への応用に限られており、運動能力への応用は非常に少ない。加齢に伴う運動能力の低下は老化や疾患の要因であるにもかかわらず、有効な対策はいまだ確立されていない。抗酸化剤の種類、運動形態、性差、年齢差など多くの要因を考慮した研究が今後進展することで、高齢化社会の問題解決に貢献することが期待される。

- 1) M. C. Gomez-Cabrera, E. Domenech, M. Romagnoli, A. Arduini, C. Borras, F. V. Pallardo, J. Sastre, J. Viña. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, 87, 142.
- 2) S. A. Mason, A. J. Trewin, L. Parker, G. D. Wadley, *Redox Biol.* **2020**, 35, 101471.
- 3) L. Qin, T. Lu, Y. Qin, Y. He, N. Cui, A. Du, J. Sun, *Molecules* **2020**, 25, 5302.
- 4) T. Yoshitomi, D. Miyamoto, Y. Nagasaki, *Biomacromolecules* **2009**, 10, 596.
- 5) T. Toriumi, A. Kim, S. Komine, I. Miura, S. Nagayama, H. Ohmori, Y. Nagasaki, *Adv. Healthc. Mater.* **2021**, 10, e2100067.
- 6) T. Toriumi, H. Ohmori, Y. Nagasaki, *Adv. Sci. (Weinh)* **2023**, 10, e2301159.