

総説

ヒト血清アルブミンの体内動態特性を模倣した ドラッグキャリアの開発

異島 優*

京都薬科大学 薬剤学分野

ヒト血清アルブミン（HSA）は、内因性タンパク質故の高い血中滞留性や生体適合性を有し、複数のリガンド結合ポケットを併せ持つことからドラッグデリバリー担体として様々な疾患治療への応用がなされている。近年、アルブミンの体内動態に関して、複数の HSA 受容体と呼ばれるタンパク質によって巧みに制御されていることが明らかになってきた。例えば HSA 受容体には、胎児性 Fc 受容体や gp60 などがあり、その生体内発現分布にはそれぞれで差異があり、それらの HSA 認識部位もそれぞれ異なる。その結果、過度の酸化修飾 HSA は尿中へ排泄され、逆にほとんど酸化されていない HSA は脳脊髄液中に運ばれる。このことを踏まえ、構造特性の異なる HSA 修飾体による新規ドラッグデリバリー担体の開発を進めている。この総説では、元来生体に備わっている複数の HSA 受容体による HSA 動態制御機構を活かした生体模倣型のドラッグデリバリー担体の開発について概説する。

キーワード：アルブミン，アルブミン受容体，ドラッグデリバリー，がん治療，生体模倣

受付日：2024 年 8 月 5 日，受理日：2024 年 9 月 4 日

1. はじめに

ヒト血清アルブミン（HSA）は、ヒト血清中に約 40 mg/ml もの高濃度で存在し、分子量 66.5 kDa の糖鎖を持たない血清タンパク質である。また、循環血中の HSA の半減期は約 20 日と長く、無毒性や非免疫原性、高い生体適合性の特性を併せ持つことから、遺伝子融合技術によるインターフェロン α や成長ホルモンなどの半減期の短いタンパク質の薬物キャリアとして臨床開発が進められている¹⁾。遺伝子融合技術

以外においても、Nanoparticle albumin bound™ (nab) 技術を用いた nab-パクリタキセル (Abraxane®) をはじめとした様々な薬物送達のための優れた生体材料として使用できる可能性が非常に高く、多くの研究者がアルブミンを使用した新しい薬物製剤や薬物送達システムを開発している状況である²⁻⁴⁾。

HSA は血中半減期が長いいため、循環血液中で酸化や糖化などのさまざまな翻訳後修飾を受ける。これらの修飾の中には、血管内皮細胞に酸化ストレスや非酵素的糖化などの細胞毒性を引き起こすものがあることが報告されている⁵⁾。これらの悪影響から細胞を保護するため、血管内皮細胞は胎児性 Fc 受容体 (FcRn) と呼ばれるアルブミン受容体を活用した監視システムを

*連絡先：

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 薬剤学分野

構築している。この監視システムは、飲作用の1つであるマクロフィノサイトーシスを介してすべてのHSAを血管内皮細胞に取り込み、正常なHSAは血液中に戻り、高度に修飾されたHSAはリソソームで直接分解される⁹⁾。さらに、スカベンジャー受容体の1つであるCD36は、高度に酸化や糖化を受けたHSAを認識し、分解後に細胞外へ分泌され最終的に尿中に排泄する⁷⁾。詳細なメカニズムはまだ不明であるが、脳脊髄液中のHSAは例外的に酸化や糖化修飾されておらず、高度に還元されたHSAになっていることが報告されている。このことは、全く修飾されていない高品質のHSAを認識し、そのHSAを骨髄に取り込む新しいアルブミン受容体の存在を示唆している⁸⁾ (図1)。

2. アルブミン受容体とその特徴

表1は、既知のアルブミン受容体の種類、発現部位、基質特異性をまとめたものである。実に様々な組織に多種多様なアルブミン受容体が存在し、これらアルブミン受容体のHSA上の認識部位の差異によってHSAの生体内分布を

絶妙に制御していることを推察させる。実際、最もよく知られているアルブミン受容体であるgp60(別名albondin)は、脳を除く血管内皮細胞に広く発現しており、HSAの内在化とトランスサイトーシスに関与している⁹⁻¹⁵⁾。そのgp60によるHSAの内在化とトランスサイトーシスは、カベオリン依存性経路を介して誘導されることが明らかにされている¹⁶⁻¹⁹⁾。興味深いことに、マクロファージと線維芽細胞は、天然または未修飾HSAよりも、マレイン酸またはホルムアルデヒド修飾HSAなどの修飾HSAに強く結合するgp18とgp30を発現している^{11, 13, 14, 20, 21)}。これらの細胞によって、加齢や一部の酸化ストレス関連疾患時に、酸化と糖化によって修飾されたHSAは、未修飾HSAよりも血液循環からより迅速かつ効率的に除去されるため、循環血中に存在するHSAは常に一定の品質が保たれていると考えられている^{16, 22)}。

また、Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)は、いくつかの癌細胞によって分泌され、間質領域に広く分布していることが知られている²³⁻²⁵⁾。SPARCは、gp60と同様に未修飾HSAと特異的に相互作用するが、修飾アルブミンにも結合することが可能である²⁰⁾。腫瘍間質

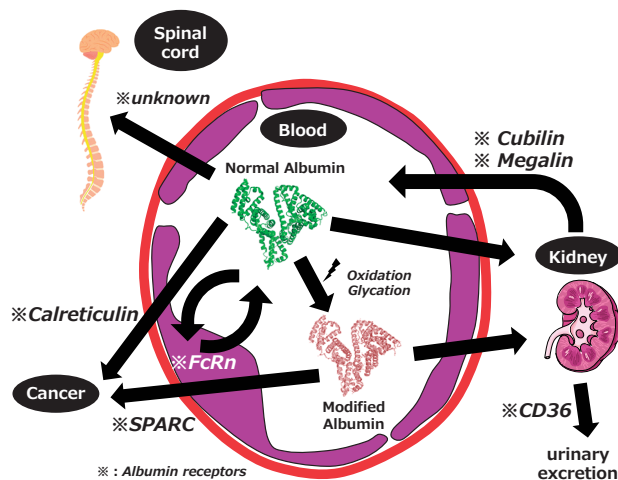


図1 これまでに明らかにされている各種アルブミン相互作用タンパク質によるアルブミンの分布制御

表 1 アルブミン受容体の発現組織とその HSA 認識特性

Table 1 Expression tissues and its specificity of Albumin receptors and albumin-binding proteins

Receptor/Protein	Tissue/Cell	Type of Albumin
gp60	Endothelial cells	Normal
gp18 and gp30	Endothelium, macrophages, some cancer cell surfaces	Modified
CD36	Macrophages, kidneys	Modified
SPARC	Endothelial cells, skeletal muscle, tumor cells	Normal and Modified
hnRNP	Breast cancer, melanoma cells	Normal
Calreticulin	Breast cancer, melanoma cells	Normal
FcRn	Endothelium, gut, liver, kidneys, lungs	Normal
Cubilin	Small intestine, placenta, kidneys	Normal and Modified
Megalyn	Thyocytes, choroid plexus, proximal tubule cells	Normal and Modified

での SPARC の役割としては、腫瘍組織内の HSA の蓄積を促進することが報告されている^{26, 27)}。実際の臨床試験でも、パクリタキセルを充填したアルブミンナノ粒子である Abraxane[®] 治療に対する反応が SPARC 陽性患者の予後が良好であり、SPARC 発現と正の相関関係にあることが報告されている²⁷⁾。ただ、この臨床試験とは相反する報告もあるため、さらなる臨床研究と基礎研究が必要な状況であろう。

メラノーマや乳がんなどのヒトがん細胞の細胞膜には、いくつかのアルブミン受容体が見つかっており、ヘテロ核リボ核タンパク質 (hnRNP) A1, A2/B1, A3, C1, およびカルレティキュリンとして同定された²⁸⁾。中でもカルレティキュリンは、小胞体におけるシャペロン、アポトーシスの調節因子、および血小板-コラーゲン相互作用のメディエーターとして機能することが知られている²⁹⁾。hnRNP は腫瘍領域で過剰発現し、腫瘍の早期検出のためのバイオマーカーとしての可能性が見出されているものの、その機能はまだ不明である³⁰⁾。これらカルレティキュリンと hnRNP が腫瘍領域での HSA を介した取り込みにどのように関与しているかは未だほとんど明らかにされていない。

キュビリンは、小腸や胎盤、腎臓で発現し、ビタミン B12 の吸収に関与している^{31, 32)}。さら

に、キュビリンは、HSA を含む多くのリガンドのトランスサイトシスに関与している³³⁾。メガリンは主に甲状腺細胞、脈絡叢、近位尿管細胞で発現しており、キュビリンよりも広範囲に分布している³¹⁾。キュビリンはメガリンに強く結合し、その結果、メガリンは共受容体として働き、リガンド複合体の内在化に寄与することが明らかになっている³⁴⁾。中でも、キュビリンとメガリンは腎臓における HSA の再吸収において極めて重要な役割を担っている^{35, 36)}。

上述したアルブミン受容体の知見から、これらのアルブミン受容体に対する親和性を制御したアルブミンの開発は、DDS キャリアとしてのアルブミンの可能性を広げる極めて魅力的な研究戦略であると考えられる (図 2)。

3. アルブミン受容体への親和性を高めた改変型 HSA を用いた DDS 応用

FcRn は、腸、肝臓、腎臓、肺など、多くの組織で広く発現しているアルブミン受容体の 1 つである³⁷⁾。FcRn は、エンドソーム (pH < 6.5) 内の HSA と pH 依存的に相互作用して HSA を分解から保護し、HSA を細胞外空間 (pH 7.4) にリサイクルすることで、HSA の血中半減期の延長に寄与している³⁸⁻⁴²⁾。そこで Anderson

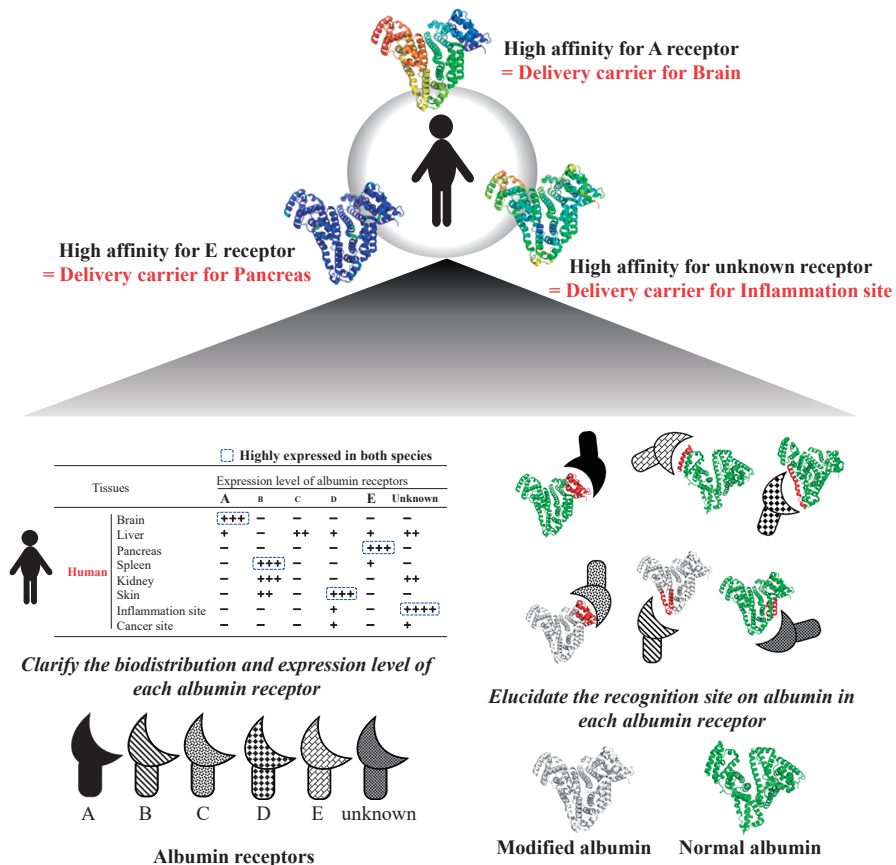


図2 各種アルブミン受容体の発現分布と認識特性を活かした臓器特異的アルブミンキャリアの構築

らは、FcRn への結合親和性を高めた改変型 HSA を部位特異的変異法にて作製し、FcRn の血中滞留時間を延長することに成功している⁴³⁾。具体的には、まず HSA-FcRn 複合体の X 線結晶構造解析により、相互作用部位は HSA の C 末端であることを特定し、複数の C 末端を変異させた改変型 HSA を作製し、FcRn との結合親和性を評価し、より強固に FcRn に結合する E505Q/T527M/K573P 変異体の製造に成功した。さらに、この改変型 HSA は、動物モデルにおいて半減期が延長することを実証している⁴³⁾。

また別の試みとして、Zhang らは、パルミチン酸修飾ウシ血清アルブミン (PAB) が、*in vitro* および *in vivo* で顕著なスカベンジャー受容体 A (SR-A) 標的化能力を有することを発見

し、この PAB キャリアを用いて、関節リウマチの効率的な治療薬の開発に成功している⁴⁴⁾。

我々も近年、Abraxane[®] の送達に関する新たな知見を報告した⁴⁵⁾。Abraxane[®] は、パクリタキセルの可溶化剤として HSA を使用した抗がん剤であり、投与後は HSA 結合パクリタキセルとして挙動する。これまでの報告では、HSA 結合パクリタキセルは gp60 と呼ばれるアルブミン受容体によって腫瘍細胞に積極的に送達されると考えられていた。我々は、これまでの gp60 であるという考えを覆し、血管内皮細胞表面の gp18 や gp30 を介したトランスサイトシス機構と、腫瘍間質の SPARC を介したがん細胞の PTX 取り込み機構が効率的な HSA 結合パクリタキセルの腫瘍部位への送達に重要であ

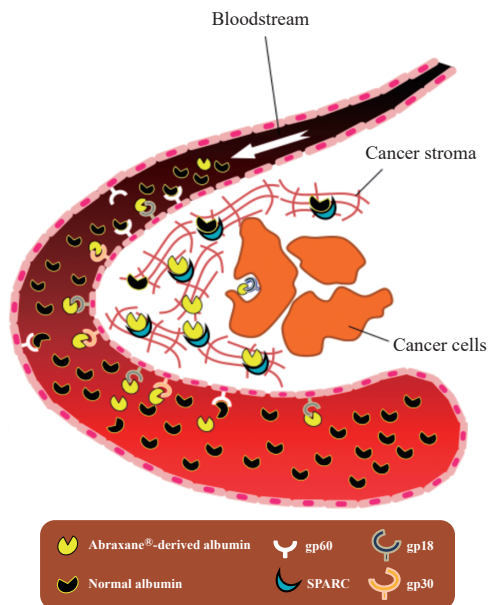


図3 アルブミン受容体介在性の Abraxane[®] の効率的なパクリタキセル送達メカニズム

ることを明らかにした (図3)。

さらになん治療に関するこれまでの知見として、がん細胞が生存戦略の1つと考えられているアミノ酸源としてのアルブミンの取り込み機構も報告されている⁴⁶⁾。我々もこの論文に関連した基礎研究を重ね、この現象のことを「内因性アルブミン輸送 (EAT) システム」と名付け、注目している⁴⁷⁾。極めて興味深いのは、血管密度の低い難治性膵臓がんでは SPARC の発現が高いため、膵臓がんなどの難治性がんでは EAT システムが活性化される可能性が高いことである。つまり、血管密度の低いがんが、より難治性であるほど、EAT システムを活かした HSA による抗がん剤送達キャリアの有用性が增大する点は非常に魅力的な戦略であろう。

4. HSA の「質」の規定因子としての超硫黄分子の可能性

上述したアルブミン受容体への親和性を高めた改変型 HSA を用いたドラッグキャリア開発

は、すでにいくつかのアルブミン受容体に対して有用であることが報告されている。一方でアルブミン受容体と修飾 HSA の相互作用の解明は未だ道半ばであると感じられる。これには HSA 分子の様々な部位は、酸化や糖化などの複合的な要因によって多様な修飾体が産生されることが研究進展の足枷になっていると考えられる。こうした中、我々は、HSA のジスルフィド結合にいくつかの余分な硫黄原子がさらに結合したポリスルフィド架橋が形成されることを発見した⁴⁸⁾。これらの過剰な硫黄は「超硫黄分子」と総称されるものであり、HSA の抗酸化活性と薬物結合特性に不可欠であり、アルブミンの「質」の基準の1つであることが明らかになってきた。HSA の超硫黄分子は、酸化剤や還元剤にも反応性を有することから酸化ストレスの病的状態で減少することも明らかにしている⁴⁹⁾。この超硫黄分子を介したアルブミンの「質」の変化は、アルブミン受容体との親和性の変化に寄与する可能性が極めて高い (図4)。図4にも示す通り、ポリスルフィド架橋は、酸化剤や還元剤、高 pH 条件での加水分解などによって開裂が引き起こされると、タンパク質の高次構造が大きく変動する。HSA のポリスルフィド架橋は分子内に複数箇所存在し、その開裂しやすさは場所によって異なる。これは近傍のアミノ酸残基の疎水性相互作用によるポリスルフィド架橋の安定化によるものと現在のところ推察されている。この開裂しやすさによって HSA は段階的に構造変化を引き起こし、その各段階の HSA 構造を認識する gp60 や gp18, 30 などのアルブミン受容体によってそれぞれの組織移行性が生じていると我々は仮説立てている。現在、この仮説の実証実験を行っているところであり、大変興味深い知見が得られ始めている。

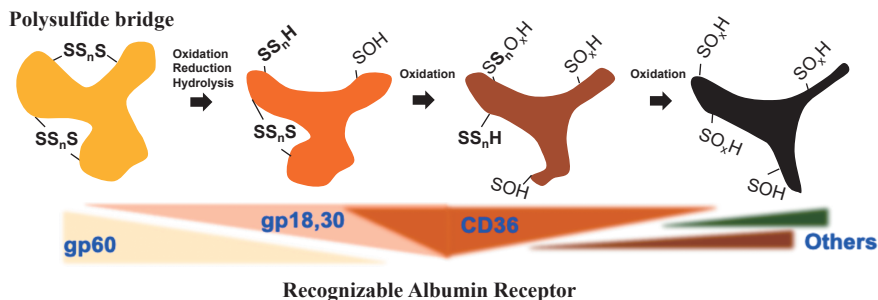


図4 HSAの「質」と構造変化に関わるポリスルフィド架橋の開裂と各アルブミン受容体の認識特性

5. おわりに

現存する全ての生物は、長い時の中で様々な変化や進化を成し遂げてきた。その生物に含まれるタンパク質もまた同様である。‘バイオミメティクス (biomimetics)’ というキーワードがあちこちで叫ばれる今日、新薬開発においても例外ではない。太古から進化し続けてきた生物の体型や機能など、様々な“歴史的産物”を模倣することは、限られた時間の中での開発を強いられる現代において極めて有益な手段であると感じている。新規ドラッグデリバリー担体の開発においても細胞質の構造を模倣したりポソームが開発されている中で、今回のHSAの「質」の変化を組み込んだ生体模倣型キャリアは、全身におけるアルブミン受容体の分布、病態におけるその発現パターン、改変(変異)など様々な状態におけるアルブミン受容体とアルブミンとの相互作用特性の解明が進むことで、アルブミン受容体との相互作用を介した次世代のアルブミンDDS戦略の幕開けとなると確信している。

【謝辞】

本研究は、小田切優樹教授(崇城大学薬学部教授)ならびに丸山徹教授(熊本大学大学院生命科学研究部教授)、石田竜弘教授(徳島大学大学院医歯薬学研

究部教授)のもとで遂行させて頂いたものであり、心より厚く御礼を申し上げます。また、超硫黄分子に関する研究に関して、多くの技術指導やご助言を賜りました赤池孝章先生(東北大学医学部教授)の長年にわたるご指導・ご鞭撻の賜物であると思っております。心より深謝いたします。また、多くの大変過酷な実験を続けて頂いた大学院生、学部生、多くの卒業生に深謝致します。

【利益相反】

開示すべき利益相反はない。

【引用文献】

- Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. Targeted delivery for breast cancer therapy: the history of nanoparticle-albumin-bound paclitaxel. *Expert Opin Pharmacother*. 2010, 11(8), 1413–1432.
- Li Q, Liu C, Zhao X, Zu Y, Wang Y, Zhang B, et al. Preparation, characterization and targeting of micronized 10-hydroxycamptothecin-loaded folate-conjugated human serum albumin nanoparticles to cancer cells. *Int J Nanomedicine*. 2011, 6, 397–405.
- Ikuta S, Chuang VT, Ishima Y, Nakajou K, Furukawa M, Watanabe H, et al. Albumin fusion of thioredoxin—the production and evaluation of its biological activity for potential therapeutic applications. *J Control Release*. 2010, 147(1), 17–23.
- Hirata K, Maruyama T, Watanabe H, Maeda H, Nakajou K, Iwao Y, et al. Genetically engineered mannosylated-human serum albumin as a versatile carrier for liver-selective therapeutics. *J Control Release*. 2010, 145(1), 9–16.
- Iwao Y, Anraku M, Hiraike M, Kawai K, Nakajou K, Kai T, et al. The structural and pharmacokinetic

- properties of oxidized human serum albumin, advanced oxidation protein products (AOPP). *Drug Metab Pharmacokinet.* **2006**, 21(2), 140–146.
- 6) Pyzik M, Rath T, Kuo TT, Win S, Baker K, Hubbard JJ, et al. Hepatic FcRn regulates albumin homeostasis and susceptibility to liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2017**, 114(14), E2862–E2871.
 - 7) Nagai R, Mera K, Nakajou K, Fujiwara Y, Iwao Y, Imai H, et al. The ligand activity of AGE-proteins to scavenger receptors is dependent on their rate of modification by AGEs. *Biochim Biophys Acta.* **2007**, 1772(11–12), 1192–1198.
 - 8) Matsuyama Y, Hayashi T, Terawaki H, Negawa T, Terada T, Okano Y, et al. Human astrocytes and aortic endothelial cells actively convert the oxidized form of albumin to the reduced form: reduced albumin might participate in redox regulation of nerve and blood vessel systems. *J Physiol Sci.* **2009**, 59(3), 207–215.
 - 9) Milici AJ, Watrous NE, Stukenbrok H, Palade GE. Transcytosis of albumin in capillary endothelium. *J Cell Biol.* **1987**, 105(6 Pt 1), 2603–2612.
 - 10) Ghinea N, Fixman A, Alexandru D, Popov D, Hasu M, Ghitescu L, et al. Identification of albumin-binding proteins in capillary endothelial cells. *J Cell Biol.* **1988**, 107(1), 231–239.
 - 11) Ghinea N, Eskenasy M, Simionescu M, Simionescu N. Endothelial albumin binding proteins are membrane-associated components exposed on the cell surface. *J Biol Chem.* **1989**, 264(9), 4755–4758.
 - 12) Schnitzer JE, Carley WW, Palade GE. Albumin interacts specifically with a 60-kDa microvascular endothelial glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1988**, 85(18), 6773–6777.
 - 13) Schnitzer JE. gp60 is an albumin-binding glycoprotein expressed by continuous endothelium involved in albumin transcytosis. *Am J Physiol.* **1992**, 262(1 Pt 2), H246–H254.
 - 14) Schnitzer JE, Oh P. Albondin-mediated capillary permeability to albumin. Differential role of receptors in endothelial transcytosis and endocytosis of native and modified albumins. *J Biol Chem.* **1994**, 269(8), 6072–6082.
 - 15) Tiruppathi C, Finnegan A, Malik AB. Isolation and characterization of a cell surface albumin-binding protein from vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1996**, 93(1), 250–254.
 - 16) Schnitzer JE, Bravo J. High affinity binding, endocytosis, and degradation of conformationally modified albumins. Potential role of gp30 and gp18 as novel scavenger receptors. *J Biol Chem.* **1993**, 268(10), 7562–7570.
 - 17) Schnitzer JE, Allard J, Oh P. NEM inhibits transcytosis, endocytosis, and capillary permeability: implication of caveolae fusion in endothelia. *Am J Physiol.* **1995**, 268(1 Pt 2), H48–H55.
 - 18) Tiruppathi C, Song W, Bergenfeldt M, Sass P, Malik AB. Gp60 activation mediates albumin transcytosis in endothelial cells by tyrosine kinase-dependent pathway. *J Biol Chem.* **1997**, 272(41), 25968–25975.
 - 19) Iancu C, Mocan L, Bele C, Orza AI, Tabaran FA, Catoi C, et al. Enhanced laser thermal ablation for the in vitro treatment of liver cancer by specific delivery of multiwalled carbon nanotubes functionalized with human serum albumin. *Int J Nanomedicine.* **2011**, 6, 129–141.
 - 20) Schnitzer JE, Oh P. Antibodies to SPARC inhibit albumin binding to SPARC, gp60, and microvascular endothelium. *Am J Physiol.* **1992**, 263(6 Pt 2), H1872–H1879.
 - 21) Wang J, Ueno H, Masuko T, Hashimoto Y. Binding of serum albumin on tumor cells and characterization of the albumin binding protein. *J Biochem.* **1994**, 115(5), 898–903.
 - 22) Peters T. All about Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications: *Academic Press*; **1996**.
 - 23) Brekken RA, Sage EH. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication. *Matrix Biol.* **2001**, 19(8), 816–827.
 - 24) Porter PL, Sage EH, Lane TF, Funk SE, Gown AM. Distribution of SPARC in normal and neoplastic human tissue. *J Histochem Cytochem.* **1995**, 43(8), 791–800.
 - 25) Podhajcer OL, Benedetti LG, Girotti MR, Prada F, Salvatierra E, Llera AS. The role of the matricellular protein SPARC in the dynamic interaction between the tumor and the host. *Cancer Metastasis Rev.* **2008**, 27(4), 691–705.
 - 26) Desai NP, Trieu V, Hwang LY, Wu R, Soon-Shiong P, Gradishar WJ. Improved effectiveness of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel versus polysorbate-based docetaxel in multiple xenografts as a function of HER2 and SPARC status. *Anticancer Drugs.* **2008**, 19(9), 899–909.
 - 27) Desai N, Trieu V, Damascelli B, Soon-Shiong P. SPARC Expression Correlates with Tumor Response to Albumin-Bound Paclitaxel in Head and Neck Cancer

- Patients. *Transl Oncol.* **2009**, 2(2), 59–64.
- 28) Fritzsche T, Schnolzer M, Fiedler S, Weigand M, Wiessler M, Frei E. Isolation and identification of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNP) from purified plasma membranes of human tumour cell lines as albumin-binding proteins. *Biochem Pharmacol.* **2004**, 67(4), 655–665.
- 29) Mendlovic FC, M. Calreticulin: a Multifaceted Protein. *Nature Education* **2010**, 4(1), 1.
- 30) Han N, Li W, Zhang M. The function of the RNA-binding protein hnRNP in cancer metastasis. *J Cancer Res Ther.* **2013**, 9 Suppl, S129–S134.
- 31) Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* **2002**, 3(4), 256–266.
- 32) Seetharam B, Christensen EI, Moestrup SK, Hammond TG, Verroust PJ. Identification of rat yolk sac target protein of teratogenic antibodies, gp280, as intrinsic factor-cobalamin receptor. *J Clin Invest.* **1997**, 99(10), 2317–2322.
- 33) Birn H, Fyfe JC, Jacobsen C, Mounier F, Verroust PJ, Orskov H, et al. Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption. *J Clin Invest.* **2000**, 105(10), 1353–1361.
- 34) Moestrup SK, Kozyraki R, Kristiansen M, Kaysen JH, Rasmussen HH, Braut D, et al. The intrinsic factor-vitamin B12 receptor and target of teratogenic antibodies is a megalin-binding peripheral membrane protein with homology to developmental proteins. *J Biol Chem.* **1998**, 273(9), 5235–5242.
- 35) Zhai XY, Nielsen R, Birn H, Drumm K, Mildenerger S, Freudinger R, et al. Cubilin- and megalin-mediated uptake of albumin in cultured proximal tubule cells of opossum kidney. *Kidney Int.* **2000**, 58(4), 1523–1533.
- 36) Amsellem S, Gburek J, Hamard G, Nielsen R, Willnow TE, Devuyt O, et al. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol.* **2010**, 21(11), 1859–1867.
- 37) Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol.* **2007**, 7(9), 715–725.
- 38) Chaudhury C, Mehnaz S, Robinson JM, Hayton WL, Pearl DK, Roopenian DC, et al. The major histocompatibility complex-related Fc receptor for IgG (FcRn) binds albumin and prolongs its lifespan. *J Exp Med.* **2003**, 197(3), 315–322.
- 39) Ober RJ, Martinez C, Lai X, Zhou J, Ward ES. Exocytosis of IgG as mediated by the receptor, FcRn: an analysis at the single-molecule level. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2004**, 101(30), 11076–11081.
- 40) Andersen JT, Dee Qian J, Sandlie I. The conserved histidine 166 residue of the human neonatal Fc receptor heavy chain is critical for the pH-dependent binding to albumin. *Eur J Immunol.* **2006**, 36(11), 3044–3051.
- 41) Andersen JT, Dalhus B, Cameron J, Daba MB, Plumridge A, Evans L, et al. Structure-based mutagenesis reveals the albumin-binding site of the neonatal Fc receptor. *Nat Commun.* **2012**, 3, 610.
- 42) Sarav M, Wang Y, Hack BK, Chang A, Jensen M, Bao L, et al. Renal FcRn reclaims albumin but facilitates elimination of IgG. *J Am Soc Nephrol.* **2009**, 20(9), 1941–1952.
- 43) Bern M, Nilsen J, Ferrarese M, Sand KMK, Gjølborg TT, Lode HE, et al. An engineered human albumin enhances half-life and transmucosal delivery when fused to protein-based biologics. *Sci Transl Med.* **2020**, 12(565), eabb0580.
- 44) Gong T, Tan T, Zhang P, Li H, Deng C, Huang Y, et al. Palmitic acid-modified bovine serum albumin nanoparticles target scavenger receptor-A on activated macrophages to treat rheumatoid arthritis. *Biomaterials.* **2020**, 258, 120296.
- 45) Hama M, Ishima Y, Chuang VTG, Ando H, Shimizu T, Ishida T. Evidence for Delivery of Abraxane via a Denatured-Albumin Transport System. *ACS Appl Mater Interfaces.* **2021**, 13(17), 19736–19744.
- 46) Kamphorst JJ, Nofal M, Commisso C, Hackett SR, Lu W, Grabocka E, et al. Human pancreatic cancer tumors are nutrient poor and tumor cells actively scavenge extracellular protein. *Cancer Res.* **2015**, 75(3), 544–553.
- 47) Ishima Y, Maruyama T, Otagiri M, Ishida T. Drug Delivery System for Refractory Cancer Therapy via an Endogenous Albumin Transport System. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* **2020**, 68(7), 583–588.
- 48) Ikeda M, Ishima Y, Shibata A, Chuang VTG, Sawa T, Ihara H, et al. Quantitative determination of polysulfide in albumins, plasma proteins and biological fluid samples using a novel combined assays approach. *Anal Chim Acta.* **2017**, 969, 18–25.
- 49) Shibata A, Ishima Y, Ikeda M, Sato H, Imafuku T, Chuang VTG, et al. Human serum albumin hydropersulfide is a potent reactive oxygen species scavenger in oxidative stress conditions such as chronic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun.* **2016**, 479, 578–583.