

がん細胞膜透過ペプチドの開発と次世代医療技術基盤ツールの創成

育成研究：JSTイノベーションプラザ広島 平成19年度採択課題
「先端的分子標的技術としての peptide-based RNA デリバリーシステムの開発」

代表研究者：愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部・部長
近藤英作（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
病理学分野）



■ 研究概要

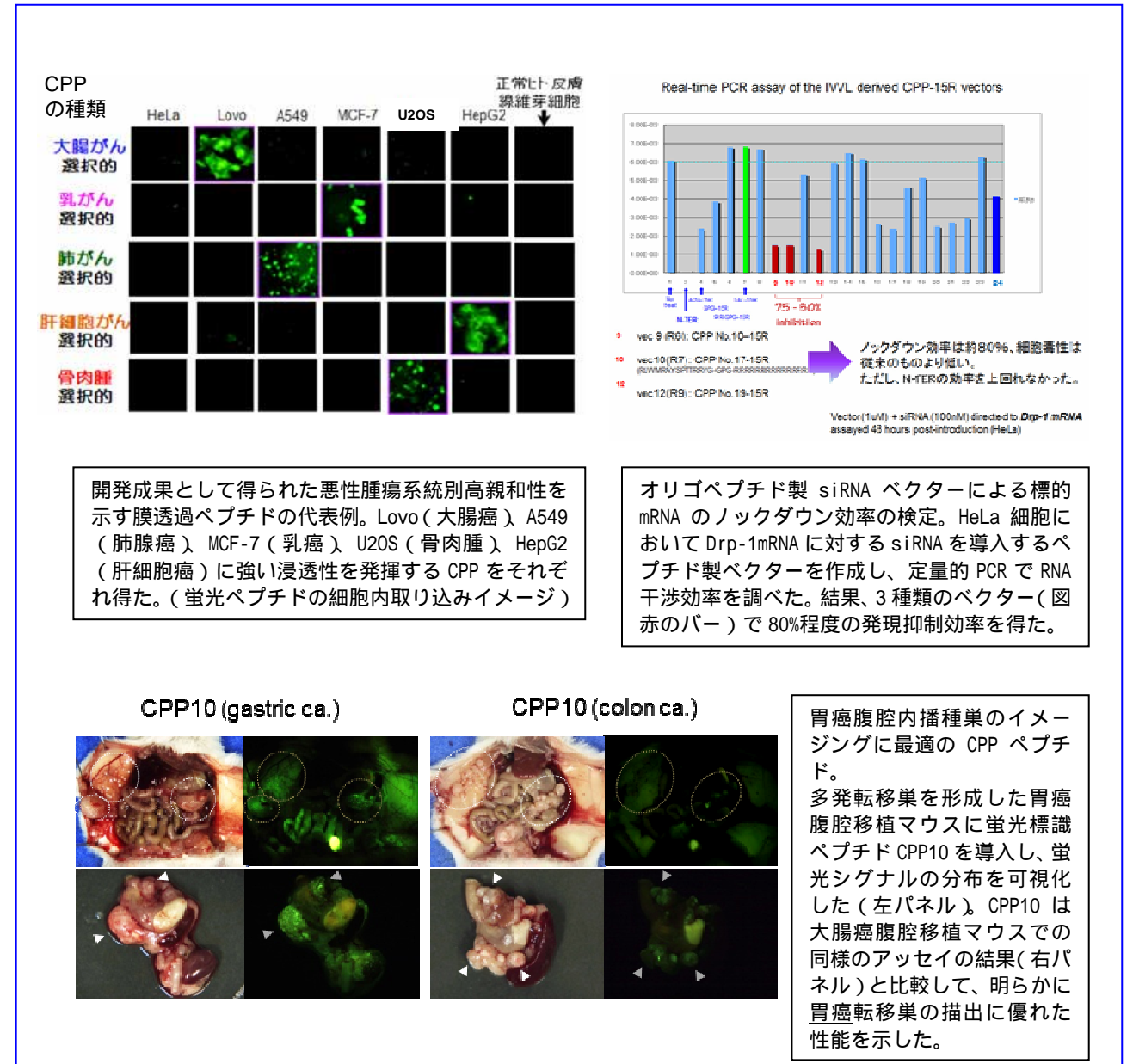
mRNA display をソースに新規ヒト癌細胞高浸透性ペプチドを分離し、これを応用した多様なペプチド製がん医療用バイオツールの創成を目指した。さらにこれらバイオツールの医療応用を視点とする siRNA デリバリーなどに代表されるユーティリティの開発に展開していくための基盤研究を行った。

■ 研究内容、研究成果

「細胞選択的デリバリー」は遺伝子治療の最大の懸案のひとつであり、この問題の解決は、遺伝子制御を必要な細胞にのみ及ぼし、目的以外の細胞への影響を抑えて副作用を最小限にするという点で当該研究技術分野の発展に非常に大きなインパクトを与える。特に、生体内組織ではひとつの臓器を構成する細胞は多種類であり、また腫瘍がこれら正常細胞内に浸潤・混在することを考慮し、特定の細胞種のみ、あるいは悪性腫瘍の系統別に選択的な取り込みを示す CPP の開発は、ペプチドを医療用バイオツールとするさまざまな次世代医療技術の開発に有用である。また、ペプチドは生体にとって生分解性で毒性が低いという医学上の強い利点があることも開発の意義は大きい。われわれはこのような視点に立ち、mRNA display 由来ランダムペプチドから、ヒト腫瘍の由来（系統）別に対応して高浸透性を発揮する新規癌高親和性細胞膜透過ペプチド(CPP)数種類を開発した。これら癌高親和性 CPP を応用した RNA 干渉薬開発のための優れた DDS として、高機能性・標的細胞選択性・低侵襲性を発揮する特異的アミノ酸配列よりなる small RNA 導入ベクターを開発した。さらに、これら CPP を融合した増殖抑制機能を発揮する抗腫瘍性ペプチドの作成や腫瘍系統別に最適な CPP を用いた生体内転移性腫瘍のイメージング技術開発のための基礎的研究を実施し、多様なペプチドの制がん医療技術への展開の可能性を探索・検証した。

■ 今後の展開、将来の展望

〔事業化に向けての今後の課題〕
開発に成功した新規癌高親和性細胞膜透過ペプチド(CPP)は 10 種類であった。これらは或る種類・系統別に腫瘍に高い細胞膜透過能を発揮したが、完全に単一系統腫瘍のみに限定した浸透を示すものは少なく 2～3 種類に高い浸透を示したという意味で、特異的腫瘍選択的浸透性とはまだ言い切れず、系統親和性透過というべきものである。しかし、このようなユニークな CPP は現在まで開発されておらず腫瘍標的医療技術の展開に大きなユーティリティを持つと考えられる。CPP を応用した siRNA ベクターは細胞傷害性が低い点で期待されたペプチドの特性を発揮したが、mRNA 抑制効率は 80%程度のため一層の抑制効率の向上のための改良が必要である。また、これら CPP を融合しデザインした抗腫瘍ペプチドにおいても 10-20 μ M の濃度で 50%の腫瘍の増殖抑制効果を示したが、実用化のためには実効濃度を 1/10-1/100 程度に高めるための改良が必要である。生体内イメージングにも応用可能性が検証できたが同様の用量改善は必須であり、これら諸問題を解決するためには生分解性の高いペプチドそのものの生体内安定化技術の総合が次ステップとして重要な要求技術となってくると考えられる。



■ 研究体制

- ◆ **代表研究者**
愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部 部長 近藤英作
- ◆ **研究者**
松下正之 (琉球大学医学部) 間下正雄 (シグマアルドリッチジャパン) 中島喜一郎 (神戸天然物化学)
- ◆ **共同研究機関**
琉球大学、シグマアルドリッチジャパン (株)、神戸天然物化学 (株)、(株)三菱化学生命科学研究所

■ 研究期間

平成20年4月 ~ 平成23年3月