

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 癌細胞を幹性誘導し良性化を可能にするマイクロ RNA/アテロコラーゲン DDS の開発
プロジェクトリーダー	: (株)高研
所属機関	: (株)高研
研究責任者	: 三浦典正(鳥取大学)

1. 研究開発の目的

研究責任者らは癌細胞を幹細胞化し正常化させるマイクロ RNA を見出し、その作用機序および in vivo における有効性を確認している。レンチウイルスベクターを用いた生体内への導入を試みつつあるが、臨床応用を鑑みるとより安全かつ癌特異的な DDS との組合せた製剤が望まれる。本プロジェクトでは、企業の安全性が確認されているアテロコラーゲン DDS 担体と大学のシーズであるマイクロ RNA を組合せ、安全かつ癌特異的な抗癌核酸製剤を目指し、まずは開発に必要な有効性データ(腫瘍増殖・転移抑制率 50%)の確認および知的財産権を獲得する。

2. 研究開発の概要

①成果

大学の miRNA シーズと企業が有するアテロコラーゲンの DDS 技術を融合させ、革新的な癌治療法・核酸医薬製剤の可能性を見出すことを目標とし、評価モデルに 3 種の担癌マウスモデルを選択した。

各 3 カ月間以上の動物実験における治療的評価を実施した結果、移植モデル 3 種に対してアテロコラーゲン製剤を包埋注入した際、各 80%以上、75%以上、100%の目標値(50%)を超える腫瘍抑制率を達成した(各 N=8 で P<0.01)。さらに静脈投与による評価を行った結果、全例で 100%腫瘍は生体内に認めず、病理学的にも脳、肺、腎、心、肝、脾、腸管の組織に腫瘍は存在しなかった。

事前にアテロコラーゲン製剤を投与した後、3 種の癌細胞を腹腔内移植する予防的評価を実施した結果(各 N=8 で計 24 匹)、全例で腫瘍結節は認めず予防的効果が存在することが示された。

以上のことから大学の miRNA シーズとアテロコラーゲン DDS は非常に効果的な組み合わせであることが示され、特許申請に進む成果となり、本課題の目標を達成した。

研究開発目標	達成度
①in vivo モデルマウスを用いた治療効果の検証	①(100%) 評価に適した 3 種類の in vivo モデルマウスを選択した。各マウスに対して皮下・腹腔内・尾静脈の 3 経路すべてで有効な治療効果を得た。
②in vivo モデルマウスを用いた予防効果の検証	②(100%) マイクロ RNA/アテロコラーゲンが癌細胞の生着および腫瘍形成を防ぐ効果を示した。
③hsa-miR-520d/アテロコラーゲン製剤の試作・最適化の検討	③(100%) 血液の粘性を指標とし、投与用製剤中のアテロコラーゲン濃度および粘性を決定した。

②今後の展開

本申請課題の有効性検証に関してはマイクロRNA/アテロコラーゲン DDS 製剤は、予想以上の抑制効果が認められ、有効性の確認ができた。一般的にがんの死亡率を規定する最も大きな要因は原発巣ではなく、転移巣における増殖であると言われている。実際に転移がんと診断された患者の 5 年生存率は 20% 以下であり、がんの死亡率上昇が止まらない現代日本において、がん転移抑制剤の開発は焦眉の課題である。そのため本課題中に、がん転移の抑制効果が強く見られたことは特記に値する。今後、有用な対象がん疾患を選択するとともにマイクロRNA/アテロコラーゲン DDS 製剤の適正化を進める。製薬企業などのパートナー企業を模索し共同研究を経て臨床治験を目指す。

3. 総合所見

目標以上の特筆すべき成果が出ており、イノベーション創出に向け大きく進展した。大学の miRNA シーズと企業が有するアテロコラーゲンの DDS 技術を融合させ、3 種の未分化癌由来・癌移植評価モデル、即ち、①皮下移植・皮下投与モデル、②腹腔内移植・腹腔内投与モデル、③静脈内移植・静脈内投与モデルにおいて、各 3 ヶ月間以上の治療的評価を実施した。その結果、移植モデル 3 種に対してアテロコラーゲン製剤を包埋注入した際、目標値:50% に対し、各 80% 以上、75% 以上、100% の腫瘍抑制率が達成された(各 N=8 で $P<0.01$)。特筆すべきは、静脈内投与モデルにおいて、全例で腫瘍が生体内に認められなかったことであり、脳、肺、腎、心、肝、脾、腸管の組織に腫瘍が存在しなかったことは病理学的に価値が高い。また、事前にアテロコラーゲン製剤を腹腔内投与した後、3 種の癌細胞を腹腔内移植する予防的評価を実施した結果(各 N=8 で計 24 匹)、全例で腫瘍結節が認められず予防的効果も明らかとなったことから、本シーズは真に革新的な癌治療法・核酸医薬製剤となる可能性が極めて高いものと考えられる。