



ゴルジ小胞体逆行性輸送小胞を標的とした 癌細胞特異的PLGAナノキャリア



医学部 医学科 細胞生物学 教授

白澤 専二



医学部 医学科 細胞生物学 准教授

角田 俊之



医学部 医学科 細胞生物学 講師

吉田 和真



薬学部 薬物送達学 准教授

櫛川 舞



薬学部 薬物送達学 助教

渡瀬 大輔

分野

創薬、抗癌剤

キーワード

低毒性、抗癌剤、薬物送達担体、PLGAナノキャリア

概要

我々は、新たな薬物送達担体(ナノキャリア)としてPLGA(poly(lactic-co-glycolic acid))-HALK (High Affinity Ligand for KDELR) を作り出すことに成功した。これまでのナノキャリアは腫瘍周囲の血管やリンパ管が未熟なために腫瘍に集積しやすいというEPR効果による受動的な癌指向性しか持っていなかった。PLGA-HALKは、1) 癌細胞特異的にマクロピノサイトーシスにて取り込まれ、2) ゴルジ-小胞体経路を介することによってエンドソーム-ライソソームによる分解経路を回避しつつ細胞内部へと能動的に到達することができ、3) HALKそのものが抗腫瘍効果を持つ、という今までにない3つの効果を有する。これらの機能を有するPLGA-HALKは、化合物はもちろん、核酸等壊れやすい物質も内部に搭載できるので、非常に強力な癌治療法となり得る。これまでに細胞内移行性の問題で効果が弱かった薬剤や分解されやすい核酸薬、あるいは正常細胞への毒性で大量に投与できなかった薬剤等も内部に搭載することにより、副作用を抑えつつ高い抗腫瘍効果をもたらす可能性がある。また、PLGA-HALKは、表面が負電荷であるため血管内での捕捉が少ない。実際、マウスの静脈に投与されたPLGA-HALKは24時間後には腫瘍に直接投与したものと比べて遜色のない強い癌への集積を示した。総じて、本研究シーズは、乏血管性の膵臓癌や多発性骨髄腫等の血球系癌のような難治性癌に対しても有効であると考えられ、新たな癌治療法開発の基盤技術になり得ると期待される。

共同研究希望テーマ

これまでに細胞膜通過性の低さや、細胞外での安定性の低さなどで細胞内に到達出来なかったことが問題で創薬に至らなかった薬物(化合物、核酸薬、ペプチド等)、並びに毒性を抑えて効果を高めたい既存薬剤を所有する研究者又は企業との共同研究・開発を希望する。我々のプラットフォーム技術であるPLGA-HALKのキャリア内に装填することで、新たな成果物の創出が可能である。

特徴、効果、独創的な点

- 癌細胞指向性に優れた薬物送達担体
- 内包物を細胞内のライソソームによる分解から保護
- ナノキャリアそのものに高い抗腫瘍作用

適用分野、用途

- 膵臓癌や多発性骨髄腫等の難治性癌に対する低毒性治療

論文、知的財産情報等

- 薬物送達担体及び医薬組成物(特願2023-128732,2023年8月)
- ピラゾール誘導体及び医薬組成物(特願2021-575832,2021年2月)(白澤・角田)
- 薬物送達粒子及び医薬組成物(特願2022-557005,2021年10月)(櫛川)