

難治性がん治療のための短鎖ペプチドが導く がん指向性生分解ミセルの開発

福岡大学 薬学部 薬物送達学
助教 渡瀬 大輔

2024年11月19日

目標: 次世代の難治性がん治療のための医薬品開発



背景

- ・抗がん剤(化学療法)の副作用の懸念
- ・免疫チェックポイント阻害薬の有効性の個体差
- ・分子標的薬の標的分子の発現の個体差



新しいモダリティとしての核酸

(RNA干渉、mRNA、マイクロRNA、RNA編集核酸)

の実用化、そして従来薬との併用も想定した新規治療法の提案



DDS (Drug Delivery System) 開発

従来技術とその問題点

既に核酸医薬として実用化されているものに適用されているDDSには、LNP(脂質ナノ粒子)やGalNAcコンジュゲートがあるが、いまだ「がん治療薬」としての核酸医薬の実用化には至っていない。

そこには、①がん指向性、②薬物安定性、③DDSキャリアの安全性、の問題がある。

“短鎖ペプチド”のがん指向性分子としての応用

- 1) 変異KRAS関連シグナルの解明(1993～2007)
- 2) 変異KRAS関連シグナルを抑制する化合物の同定(2008～)
癌特異的な化合物からのプルダウンで新たなKRAS関連シグナルの下流因子としてタンパクXの発見
- 3) タンパクXのリガンド分子の探索(2022～)

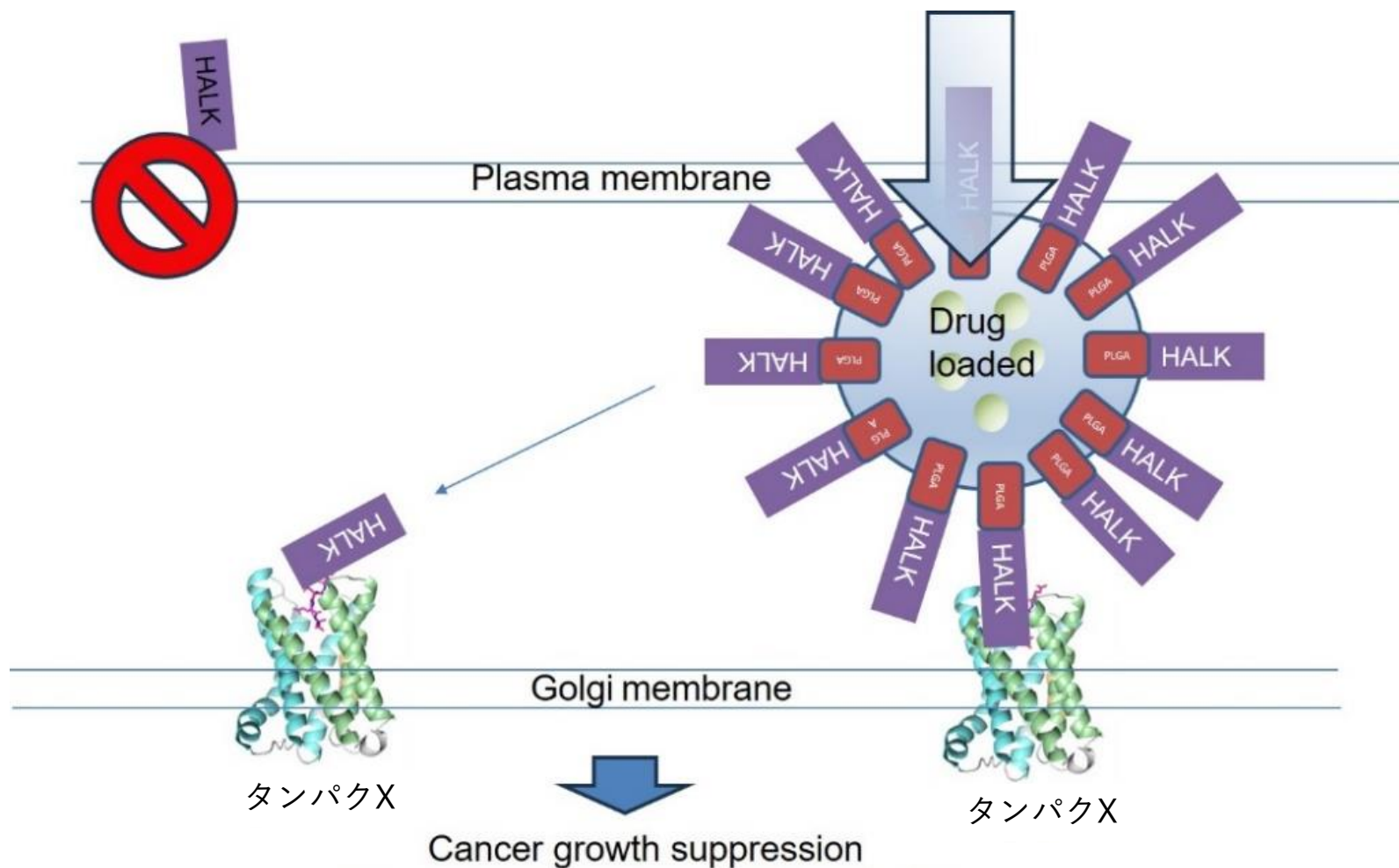


癌特異的な薬物送達による抗腫瘍化合物の効果増強と、副作用の軽減



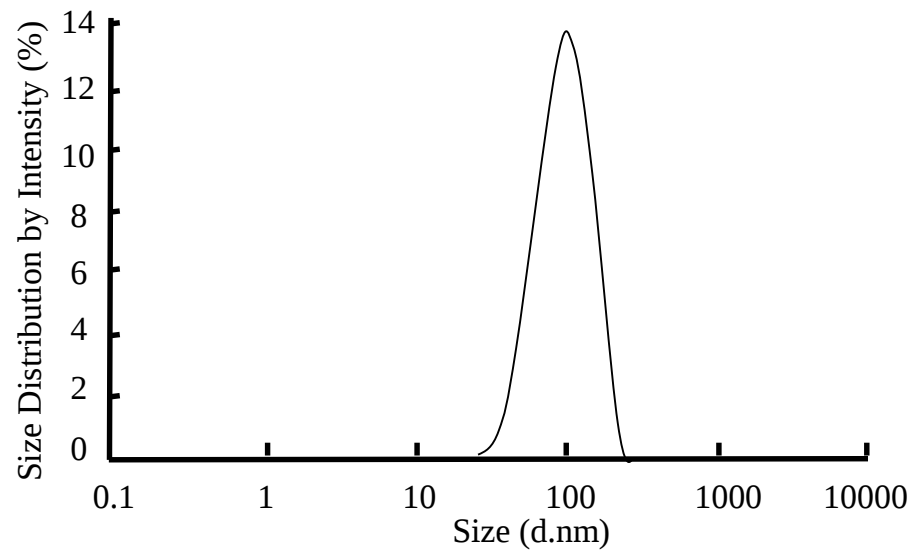
短鎖ペプチド(HALK)の生体での動態を利用した粒子設計を！

粒子設計と粒子の細胞内動態



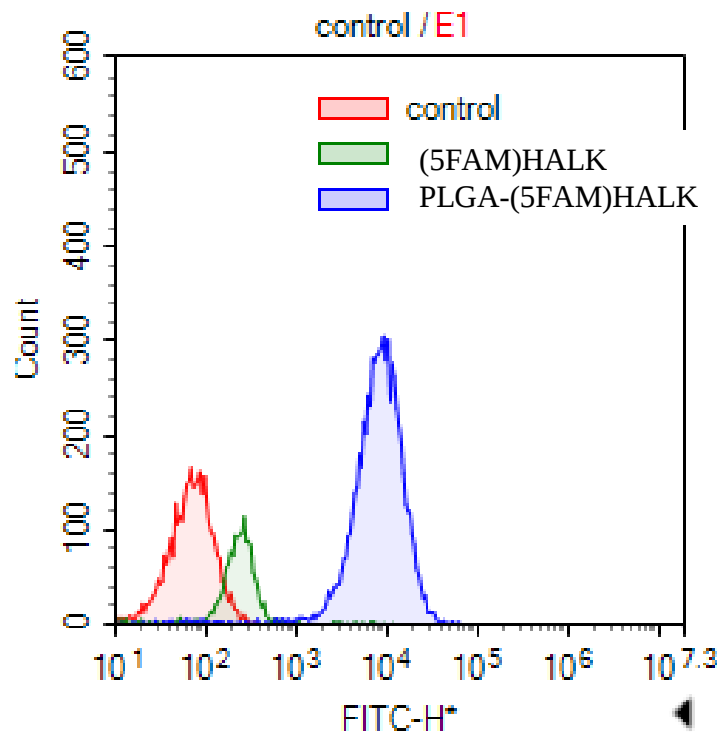
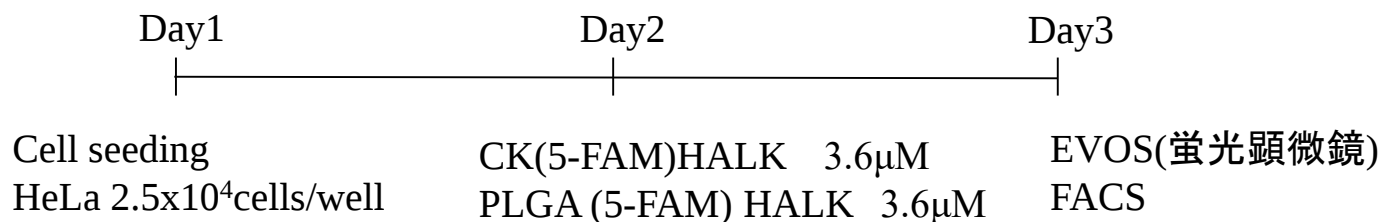
タンパクXを標的とする短鎖ペプチドをPLGAナノキャリアの表面に配置することで、癌特異的な細胞内取り込み、さらには細胞内にて短鎖ペプチドの受容体への結合能によりゴルジ小胞へ集積することによって内包薬物をライソソームの分解から守る。

粒子径およびゼータ電位の測定



	Particle size (nm)		Zeta potential (mV)
	Average (nm)	Pdl	
PLGA-(5-FAM)HALK	189.7±20.2	0.152±0.02	-42.7±2.3

ミセル製剤は短鎖ペプチドの細胞内取り込みを促進する。



ミセル製剤は、がん選択的細胞内取り込み能を有する。

HCT116 cells (癌モデル)

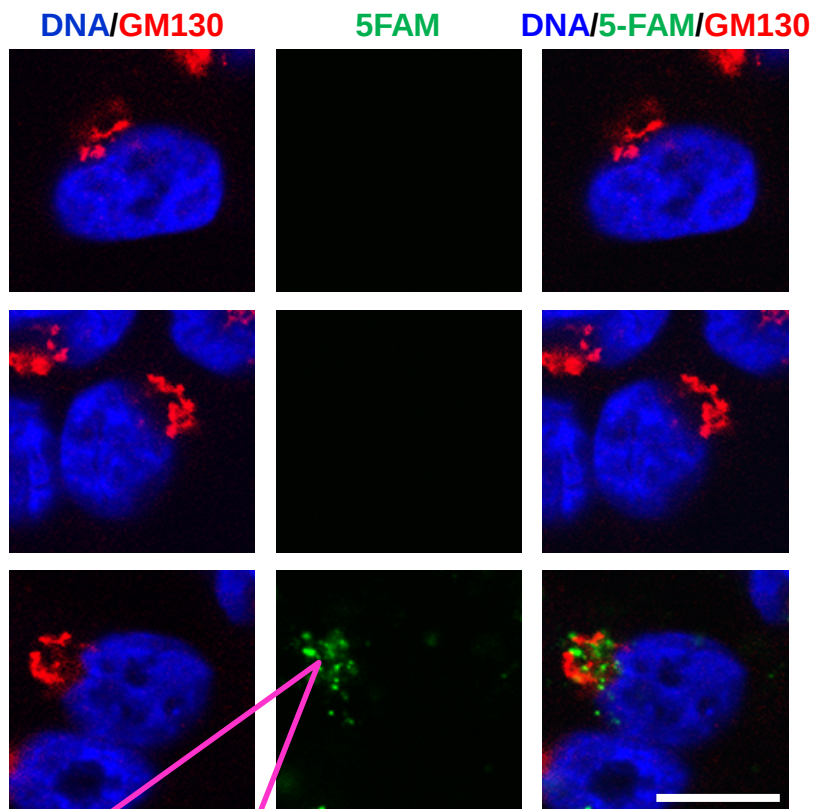
HKe3 cells (正常モデル)

(37°C, 24 h)

溶媒

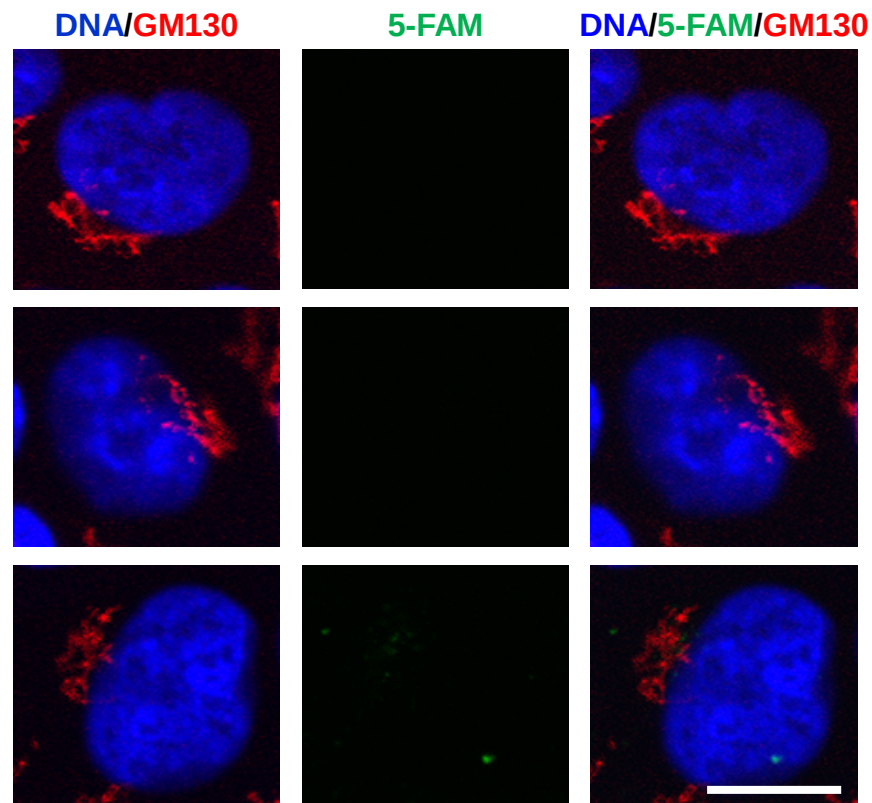
5FAM-HALK
(3.6 μ M)

PLGA-
5FAM-HALK
(3.6 μ M)



10 μ m

PLGA-HALK はゴルジ近傍に集まる。



10 μ m

変異KRASは、ミセル製剤の細胞内取り込みを促進する。

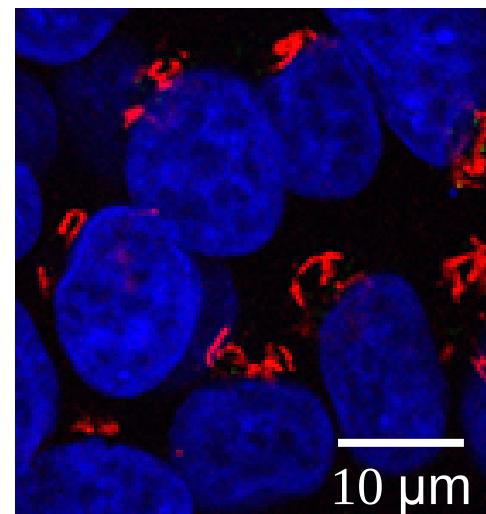
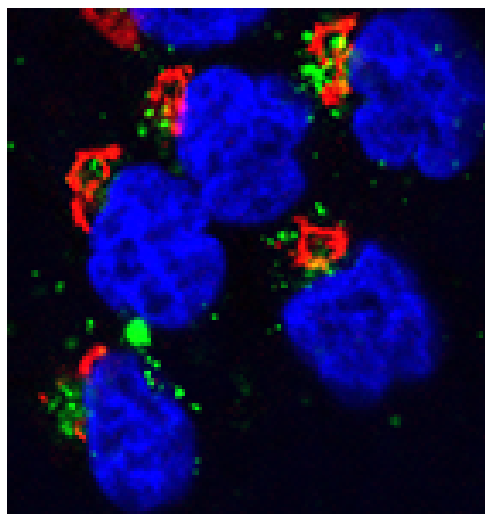
(37°C, 24 h)

PLGA-5FAM-HALK(3.6 μ M)

HKe3-mtKRAS

HKe3-wtKRAS

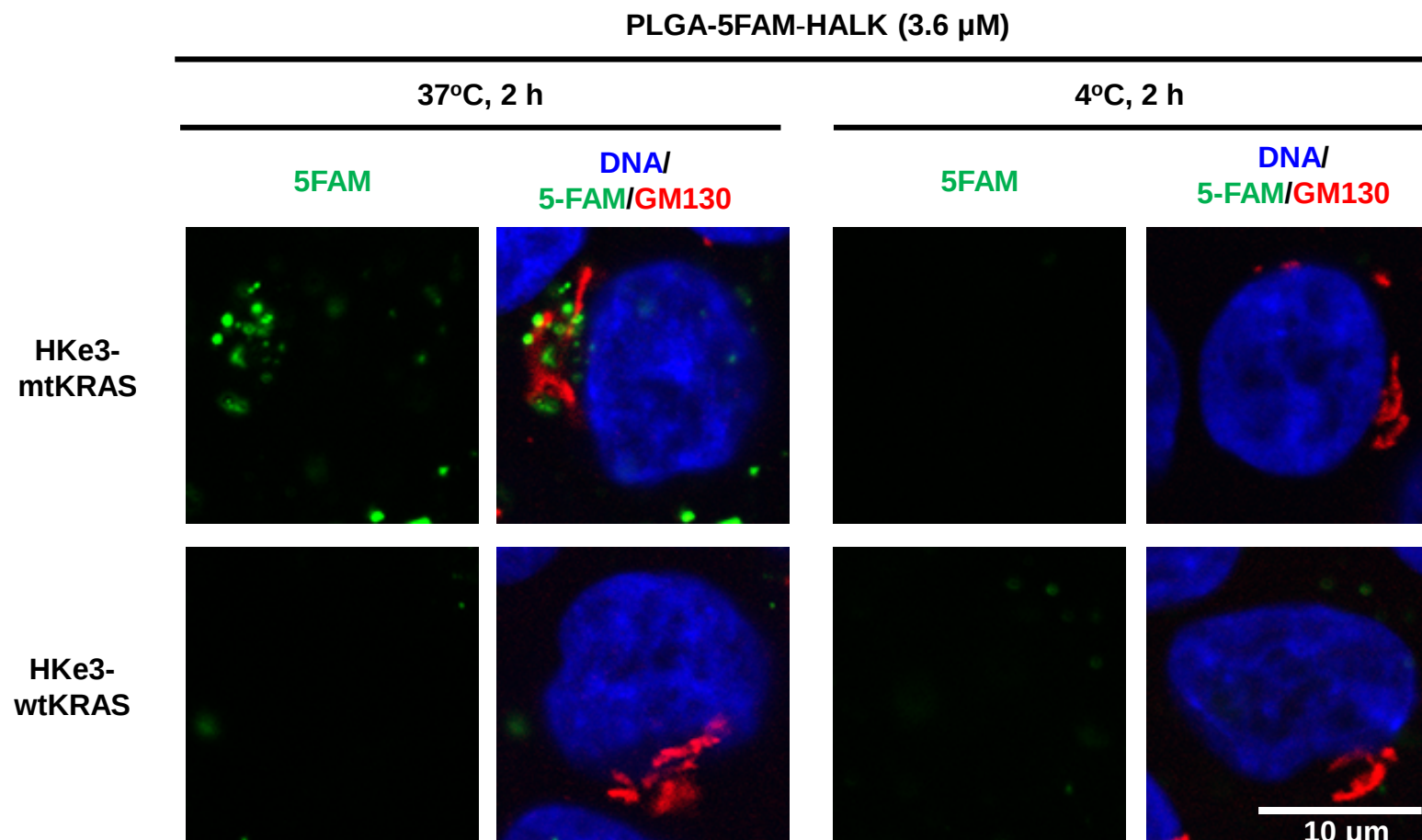
DNA(核)
5FAM(HALK)
GM130(ゴルジ体)



変異株

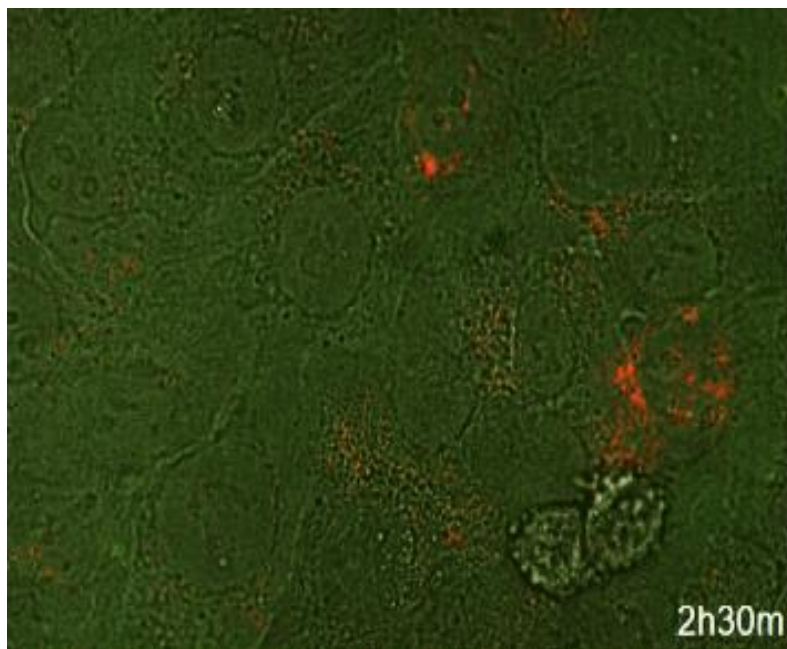
野生株

ミセル製剤の主な取り込み機構はエンドサイトーシスである。

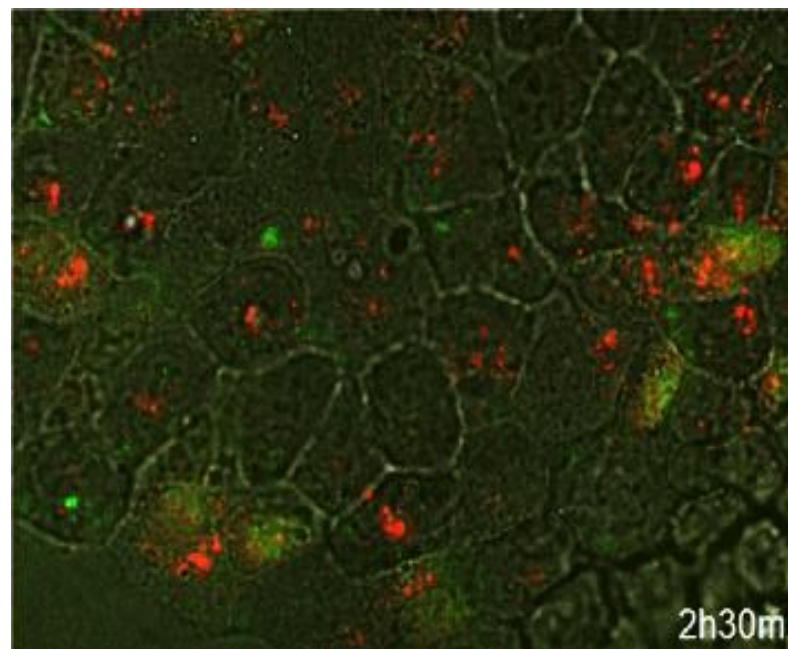


ミセル製剤は、エンドサイトーシスで細胞内に取り込まれゴルジに誘導されることによりライソソーム分解を回避できる。

LAMP1-RFP/PLGA-5FAM-HALK



HKe3-wtKRAS (normal model)



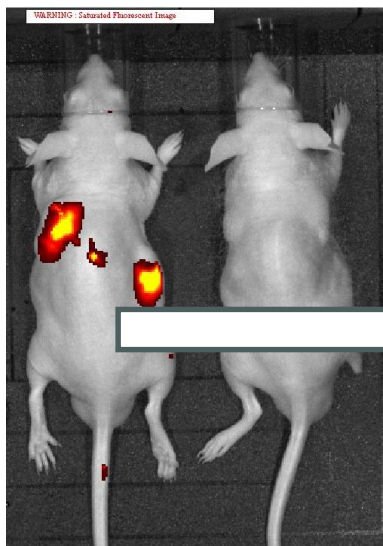
HKe3-mtKRAS (cancer model)

ミセル製剤は、静注後腫瘍に集積する。

30min after
administration at Day7

24hr (from Day7 to Day8)

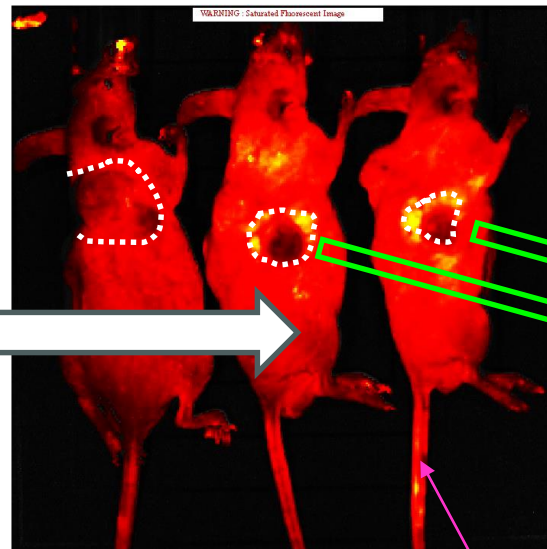
24hr (from Day7 to Day8)



PLGA-
5FAM-
HALK

溶媒

Direct injection



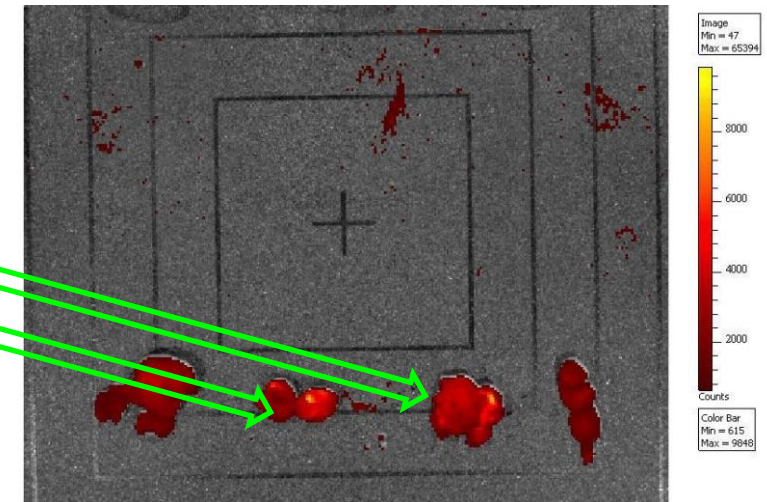
溶媒

PLGA-
5FAM-
HALK

Direct injection

PLGA-
5FAM-
HALK

Intravenous
injection



溶媒

PLGA-
5FAM-
HALK

Direct
injection

PLGA-
5FAM-
HALK

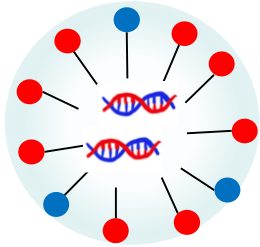
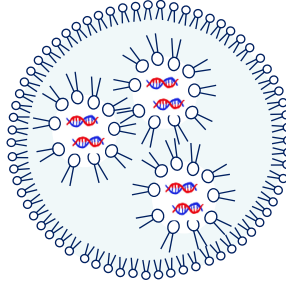
Intravenous
injection

PLGA-
HALK

Direct
injection

移植後7日目に尾静注

新技術の特徴・従来技術との比較

	本技術	脂質ナノ粒子(LNP)	コンジュゲート
デザイン			
安全性・毒性	使用実績あり	脂質による毒性	新規分子による毒性
抗原性	低い	抗PEG抗体の懸念	結合分子に依存
持続性	半減期長い(徐放性)	半減期短い	半減期短い
保存条件	-20℃～4℃	-80℃	-80℃～-20℃

想定される用途

- 本技術のがん指向性の特徴を最大限に生かし、全身投与可能な難治性がん治療への応用を期待している。
(多発性骨髄腫、膵がん、大腸がん、胃がん)
- また、細胞内送達キャリア機能に着目すると、遺伝子導入薬といった研究分野の試薬等への展開も可能と思われる。

実用化に向けた課題

- 現在、内包薬物として低分子化合物（抗がん剤）、siRNA含有ミセル製剤については、*in vitro*にて有効性評価を終えている。
- 今後、*in vivo*における薬物含有ミセル製剤について実験データを取得し、抗腫瘍効果、がん指向性について評価する予定である。
- 実用化に向けて、外部企業へミセル製剤の量産化の技術移転の協議も進めている。

企業への期待

- 難治性がん治療薬開発を目指す製薬企業と共同開発体制を整え、社会実装のための開発戦略協議の加速
- 実用化のための開発ステージアップのための経済的・量産化等の技術的支援
- 製薬企業等との協業によるさらなる有効性、毒性評価についての*in vivo*データの取得

企業への貢献、PRポイント

- 本技術のがん選択的集積性、高い薬物安定性の特徴によってもたらされる高効率の治療効果は、「世界初のがん治療のための核酸医薬」を実現するため、医療ニーズ、市場を考慮すると製薬および関連企業には大きな貢献ができる。
- 本技術の導入は、特殊な装置が不要なため技術移管はスムーズである。
- 本格導入にあたっての技術指導等

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 薬物送達担体及び医薬組成物
- 出願番号 : 特願2023-128732、
PCT/JP2024/027527
- 出願人 : 学校法人福岡大学
- 発明者 : 角田 俊之、白澤 専二、吉田 和真、
櫛川 舞、渡瀬 大輔

産学連携の経歴

- 2022年-2024年 AMED橋渡し研究シーズA
九大拠点採択
- 2022年-2023年 製薬企業1社、高分子加工企業3社
とNDA契約
ベンチャー企業1社とMTA締結
- 2021年-2023年 JST 知財活用支援事業
(権利化支援) に採択

お問い合わせ先

福岡大学 研究推進部 産学官連携センター

T E L 092-871-6631

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp