研究領域1

高度QOLがん撲滅新戦略治療法の開発研究

Development of novel strategies for cancer treatment that preserve high quality of life

直人 Naoto OKU

薬学研究科製薬学専攻医薬生命化学教室 教授

Professor, Department of Medical Biochemisty, Division of Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka



Profile

2005-

2007-静岡県立大学選学部長 2011年

静岡県立大学大学院薬学研究科長 2007年 静岡県立大学楽学部教授 1998年 1991Æ 静岡県立大学薬学部助教授 摂南大学薬学部助教授 1987年

1983年 摂南大学薬学部講師 米国ノースウエスタン大学助手 1982年 米国ノースウエスタン大学博士研究員 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了

市立大学惠学部卒業

Dean of School of Pharmaceutical Sciences

Dean of School of Pharmaceutical Sciences. University of Shizuoka Dean of Gradulate School of Pharmaceutical Sciences. Professor, University of Shizuoka School of Pharmaceutical Sciences Associate Professor, University of Shizuoka School of Pharmaceutical Sciences and Sciences

Contact

T E L 054-264-5701 +81-54-264-5701

e-mail oku@u-shizuoka-ken.ac.jp

URL http://w3pharm.u-shizuokaken.ac.ip/~radiobio/index2.htm

序論

我が国は超高齢社会に突入した。高齢になると種々の生体機能 が低下し、いろいろな疾患を抱えることも多い。健康長寿は、疾患に かからないことではなく、薬をうまく使い、適切な食生活を営むことで、 普段の生活が維持できることだと考えている。高齢者疾患の中でが んは死因別死亡率のトップを占め、その克服は急務である。抗がん 剤は副作用が強く、治療中のQOLが低下する。ナノキャリアを用い た薬物送達システム(DDS)は、副作用を軽減し、QOLの高いがん 治療法として注目されてきた。本研究では健康長寿を支援する新た なDDS創薬の開発を目的とした。

成果

腫瘍血管新生はがん細胞の増殖に欠かせないイベントである。 腫瘍新生血管は形質変換を起こさず、血中に投与されたナノキャリ アが最初に出会うため、DDSの標的として理想的である。本研究で は新生血管を標的としたDDS製剤を開発した。さらに副作用の無い 治療法を目指して、RNA干渉を利用した製剤へと発展させた。

腫瘍新生血管を標的とするDDS製剤の開発のために、まず新生 血管標的化のためのペプチドプローブを開発した。このペプチドを、 ナノキャリアとして臨床に用いられているリポソームに修飾し、抗がん 剤を内封すると、増殖性の腫瘍新生血管内皮細胞が傷害を受け、 効率的にがん増殖が抑えられた。 近年、特定のタンパク質発現を 抑えるRNA干渉を用いた核酸医薬品が注目されている。RNA干渉 を起こす短鎖RNA(siRNA)の送達に従来型のナノキャリアをそのま ま応用することは困難である。そこで血中滞留性があり、標的組織の 細胞質にsiRNAを効率的に導入できるキャリアの開発を行った。ま ず核酸導入効率が優れたポリカチオン脂質を設計し、ポリカチオンリ ポソーム(PCL)を開発した。siRNAの体内動態を[F-18]標識体を用 いたPET解析により、血中でsiRNAがキャリアから遊離することが示 唆された。そこで、siRNAにコレステロールを結合することにより、血中 での安定化を図った。PEG修飾PCLにさらに標的化プローブを導入 し、血管新生及び細胞増殖に関わるタンパク質発現を特異的に抑 えるsiRNAカクテルを搭載したところ、効率的にがん増殖を抑えるこ とに成功した。

展望

我々が世界に先駆けて提唱してきた腫瘍新生血管傷害療法は、 がんを克服するDDS創薬として有望と考える。さらにsiRNA創薬に よるがん治療が可能となれば、高いQOLを保ちつつがんを克服でき ると考えている。我々は薬食同源研究として茶成分による抗がん作 用、陳皮を用いた虚血性疾患の抑制作用についても研究を展開し ている。がんを克服し、食を中心とした生活習慣と、薬による疾患制 御により高齢者のQOLを高く保つ健康長寿が実現できると期待して いる。

Introduction

lapan has become a super-aged society. Elderly people often have various diseases. We propose that "health and longevity" does not mean free of disease, but rather maintenance of usual lifestyles with or without appropriate medications. Because cancer is a leading cause of death in aged people, overcoming this disease is important. Severe side effects that reduce the quality of life (QOL) typically accompany treatment with anticancer drugs. Drug delivery systems (DDS) utilizing nanocarriers reduce adverse effects; therefore, therapy that employs DDS should maintain high OOL. Our current research aims at the development of novel DDS medicines to support health and longevity.

Results

Angiogenesis is critical to cancer growth. Cancer-associated neovessels are ideal targets for DDS because nanocarriers injected into the bloodstream interact directly with them. We have developed DDS targeted to angiogenic vessels and applied this strategy to nucleic acid medications.

To develop neovessel-targeted DDS, we first isolated a peptide probe with strong affinity for angiogenic vessels. Liposomes encapsulating anticancer drugs and decorated with the peptide inhibited tumor growth in tumor-bearing animals by damaging angiogenic endothelial cells. By the way, nucleic acid medicines by using RNA interference, which suppress expression of a specific protein, is noticed. Because conventional nanocarriers are not suitable for the delivery of small interfering RNA (siRNA), we developed novel nanocarriers that remain in the circulation for prolonged periods, enabling efficient delivery of siRNA to target cells. We designed novel polycation lipids for preparing polycation liposomes (PCLs) and conjugated cholesterol at the end of siRNA (siRNA-C) to render it stable in the bloodstream, confirming that we had achieved this by PET analysis of siRNA biodynamics using [F-I8]siRNA. We then showed that neovessel-targeted PCLs complexed with siRNA-C cocktails suppressed angiogenesis and cell growth, efficiently suppressing tumor growth in vivo.

Perspectives

We consider "antineovascular cancer therapy" to be in the vanguard of modalities that have the potential to overcome cancer. Moreover, once therapy with siRNA is successful, cancer will be conquered while preserving a high QOL. "Health and longevity" will be achieved through overcoming cancer and maintaining healthy lifestyles while controlling disease.

Non-targeting

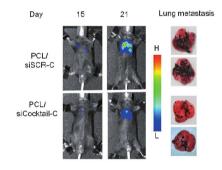
腫瘍新生血管傷害療法:

従来のナノキャリア製剤はがん組織官室に集積し、製剤から遊離した抗がん剤によりがん細 胞が傷害される(上)。一方、抗がん剤を内封した新生血管標的化リポソームは、効率的に新 生血管内皮細胞を傷害し、酸素や栄養を断たれたがん細胞が死滅する(下)。

[Figure 1]

Antineovascular therapy.

Conventional nanocarriers accumulate in the interstitial spaces in tumor tissue and release anticancer drugs that cause tumor cell damage (upper panel). In contrast, anticancer agents encapsulated in neovessel-targeted liposomes damage angiogenic endothelial cells, resulting in eradication of cancer cells through depriving them of oxygen and nutrients



Polycationic lipid s RNA _cholestero PEG-lipid A Targeting probe Delivery of eiRMA to the Efficient transfection Efficientknockdown Polycation linesome (PCL) of specific protein expression

siRNA送達のための全身投与型標的化ナノキャリアの開発

新規ポリカチオン脂質を含むリポソーム(ポリカチオンリポソーム、PCL)にコレステロール 結合型siRNAを搭載し、血中滞留性を付与できるポリエチレングリコール(PEG)で修飾す る。PEG先端には標的化プローブを結合させる。

Development of nanocarriers for systemic and targeting delivery of siRNA.

Cholesterol-conjugated siRNA is complexed with liposomes containing novel polycationic lipids (PCL, polycation liposome). The complex is modified by polyethylene glycol (PEG) to endow it with the ability to remain in the circulation for long periods. In addition, an active-targeting probe is attached to the top of the PEG.

全身投与型標的化ナノキャリアに搭載したsiRNAによる肺転移がん治療:

ルシフェラーゼを発現する肺転移性B16F10黒色腫細胞をマウスに投与した。コレステロー ルを結合したc-myc, MDM2, VEGFに対するsiRNAのカクテル、または対照のsiRNAを図 2で示したリポソームに搭載し、がん移植後12.15.18日に投与した。腫瘍増殖はルシフェ ラーゼ活性によりIVISを用いて評価した(左)。また21日目に肺を摘出し、肺転移がんを確認

Treatment of metastatic tumor in the lung by siRNA complexed in novel nanocarriers. We injected luciferase-expressing B16F10 lung metastatic melanoma into mice. We complexed cholesterol siRNA cocktails for c-Myc, MDM2 and vascular endothelial growth factor (VEGF), or control siRNA with PCL as shown in Fig. 2, and injected them into mice on days 12, 15 and 18 after tumor implantation. We monitored tumor growth by luciferase activity with an in vivo imaging system (IVIS) (left panels). We also observed metastatic tumor in lungs on day 21 (right panels).

■ 代表的な発表論文と研究業績 / Major Publications and Achievements

- I. Y. Hoshino, H. Koide, K. Furuya, W.W. Haberaecker, S.H. Lee, T. Kodama, H. Kanawaza, N. Oku, K.J. Shea: The rational design of a synthetic polymer nanoparticle that neutralizes a toxic peptide in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (in press).
- 2. N. Yonenaga, E. Kenjo, T. Asai, A. Tsuruta, K. Shimizu, T. Dewa, M. Nango, N. Oku: RGD-based active targeting of novel polycation liposomes bearing siRNA for cancer treatment. J. Control. Release (in press)
- 3. T. Asai, S. Matsushita, E. Kenjo, T. Tsuzuku, N. Yonenaga, H. Koide, K. Hatanaka, T. Dewa, M. Nango, N. Maeda, H. Kikuchi, N. Oku: Dicetyl phosphate-tetraetylenepentamine- based liposomes for systemic siRNA delivery. Bioconjug. Chem., 22, 429-435 (2011)
- 4. K. Hatanaka, T. Asai, H. Koide, E. Kenjo, T. Tsuzuku, N. Harada, H.Tsukada, N. Oku: Development of double-stranded siRNA labeling method using positron emitter and its in vivo trafficking analyzed by positron emission tomography. Bioconjug. Chem., 21, 756-763 (2010)
- 5. Y. Katanasaka, T. Ishii, T. Asai, H. Naitou, N. Maeda, F. Koizumi, S. Miyagawa, N. Ohashi, N. Oku: Cancer antineovascular therapy with liposome drug delivery systems targeted to Bip/GRP78. Int. J. Cancer, 127, 2685-2698 (2010)
- 6. Y. Murase, T. Asai, Y. Katanasaka, T. Sugiyama, K. Shimizu, N. Maeda, N. Oku: A novel DDS strategy, "dual-targeting", and it's application for antineovscular therapy. Cancer Lett., 287 165-171 (2010)

16 17