

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	フィブリンを標的としたナノセラノスティックス製剤の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
	研究分担者	所属・職名	帝京大学薬学部・教授	氏名	奥 直人
		所属・職名	浜松ホトニクス中央研究所・主幹	氏名	塚田 秀夫
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩

講演題目	フィブリン親和性ペプチド修飾 2 剤内封リポソーム製剤の開発
------	--------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望	<p>本研究では、がんの診断治療への応用を目的とし、血栓に標的指向性を示すナノセラノスティックスシステムに関する研究を行った。我々は昨年度までに脳梗塞の診断と同時に薬剤による脳保護を行うナノセラノスティックスシステムに関する研究を行い、血栓に標的性を有するペプチド修飾リポソームを開発した。フィブリンに高い親和性を示す GPRPPC ペプチドに thrombin responsible (TR) 配列を付与した LWPRGPRPPC ペプチド (TRpep) を設計し、当該ペプチドを修飾したりポソームの機能を評価した。その結果、血中においては TR 配列による GPRPPC 配列の保護によってフィブリンと共通配列を持つフィブリノゲンに結合せず、トロンビンが高発現する血栓では TR 配列がトロンビンに切断され、部位選択的にフィブリンに結合性を示す血栓標的化リポソームの開発に成功した。photochemically induced thrombosis 法によって血栓を形成させたマウスに TRpep 修飾リポソームを静脈内投与し、血栓周辺に有意に集積することをインビボ蛍光イメージングと X 線 computed tomography で明らかにした。我々は、血栓に標的指向性を有するナノセラノスティックス製剤として開発した TRpep 修飾リポソームは、がんの診断治療にも有用ではないかとの着想に至り、本年度は当該リポソームのがん治療への応用について検討を行った。がん組織は、がん細胞とそれを支える間質と呼ばれる成分から構成されており、特に膵臓がん、スキルス胃がん、脳腫瘍のような難治性がんでは間質が豊富なことが知られている。がん間質はフィブリンやコラーゲンが豊富に存在し、近年は DDS のターゲットとして注目を集めている。そこで本研究では、フィブリンが豊富なマウス腫瘍モデルを構築し、TRpep 修飾リポソームの有用性について検討した。各がん細胞株 (BxPC-3 ヒト膵臓がん、A549 ヒト肺がん、KLN205 マウス肺がん) を移植したマウスのがん組織切片を作製し、PTAH 染色で間質の分布を評価した。その結果、検討したすべてのがんにおいてフィブリンやコラーゲンが豊富に存在することが明らかになった。検討したなかで最も広範囲にフィブリンが沈着していた KLN205 細胞移植マウスを用いて TRpep 修飾リポソームの有用性を評価した。TRpep 修飾リポソームに 2 種の抗がん剤 panobinostat と vincristine を封入した TRpep-PV-Lip を調製し、その治療効果について検討した。その結果、TRpep-PV-Lip 投与群は、ペプチドを修飾していない PV-Lip 投与群と比較して有意に腫瘍の増大を抑制した。このことから、TRpep-PV-Lip ではリポソーム表面に提示されたペプチドががん間質のフィブリンに結合することにより、内封抗がん剤の送達効率が向上することが示唆された。本年度の成果から、TRpep 修飾リポソームを用いたがん間質ターゲティングの応用可能性が示された。</p>
-----------------	---