



MMP-9 応答型 PEG 複合化ペプチドを用いた がん選択的細胞内送達システムの開発と核酸医薬への応用

Development of cancer specific intracellular delivery system using PEG-conjugated peptide responding to MMP-9 activity and its application for oligonucleotide therapeutics

菅井祥加¹、松島萌香¹、坂本清志¹、荒木保幸¹、山吉麻子^{2,3}、和田健彦¹
(¹東北大多元研、²京大白眉センター、³京大院理)

近年、低分子医薬や抗体医薬を代替・相補する医薬候補として核酸医薬が注目されている。核酸医薬は、脳梗塞やがん等の難治性疾患に対する治療戦略として有望視されているが、現在までに実用化に至った例はわずか3品目のみである。副作用の低減は最も克服すべき課題であり、標的選択的な細胞内送達システムの開発は、その解決策の一つとして現在精力的に研究されている。

最近、我々は、がん細胞近傍に過剰発現する酵素と生体適合性高分子を活用した新規がん選択的細胞内送達システムを提案し、核酸医薬への適用を検討している。膜透過性ペプチドであるオリゴアルギニン (Arg) は、核酸等の生体高分子を細胞内へ送達するツールとして広く知られているが¹、課題の一つとして血清タンパク質への非特異的吸着による実効濃度低下が指摘されている。そこで我々は、ポリエチレングリコール (PEG) が示す優れた血中滞留性に着目し、がん応答性開裂リンカーを介して Arg と PEG を連結させた、新たながん選択的細胞内送達システムを設計した。具体的には、がんの浸潤・転移に関与し、がん細胞近傍に過剰発現することが報告されているマトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9)² の基質ペプチドを開裂リンカーとして採用した。本系では、PEG 修飾によって Arg の細胞膜透過性が阻害される一方、MMP-9 が存在するがん細胞付近ではリンカーが分解され、PEG が放出されることで Arg の細胞膜透過性が発現する (図 1)。発表では、MMP-9 応答型 PEG 複合化ペプチドの合成・精製、MMP-9 による切断挙動の解析、培養細胞を用いた MMP-9 依存的な細胞内取り込み特性などについて、詳細に検討した結果を報告する。さらに、送達物として anti-miR を導入し、核酸医薬へ応用した系についても併せて報告する。

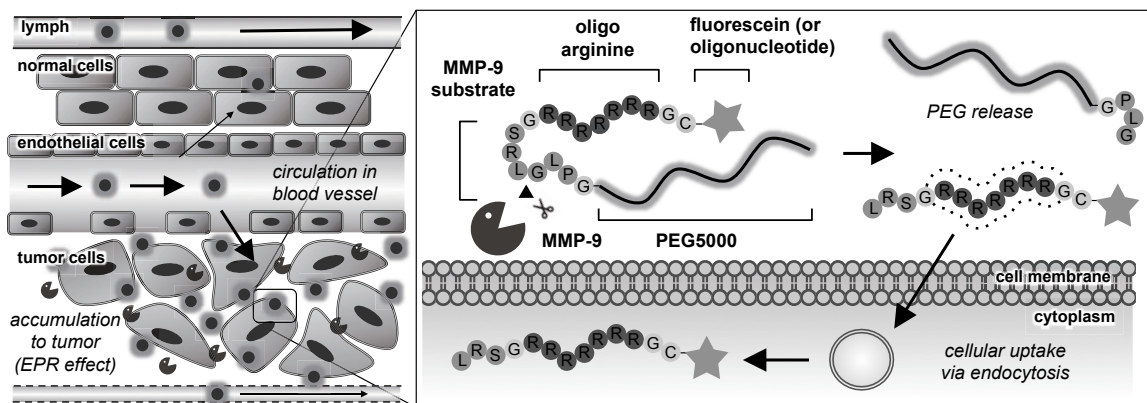


図 1 MMP-9 応答型 PEG 複合化ペプチドを用いたがん選択的細胞内送達システムの概念図。

<参考文献>

- 1) (a) I. Nakase *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, 45, 1132. (b) W. L. Munyendo *et al.*, *Biomolecules*, **2012**, 2, 187.
2) (a) C. Gialeli *et al.*, *FEBS J.*, **2011**, 278, 16. (b) Y. Huang *et al.*, *Biopolymers*, **2013**, 100, 790.

発表者紹介

氏名 菅井 祥加 (すがい ひろか)
所属 東北大学大学院理学研究科化学専攻
東北大学多元物質科学研究所
学年 博士後期課程 3 年
研究室 生命機能制御物質化学研究分野 (和田研究室)

