



徳島大学
TOKUSHIMA UNIVERSITY

崇城大学
SOJO UNIVERSITY



第一薬科大学
Daiichi University of Pharmacy

令和3年8月24日

報道機関 各位

熊本大学
徳島大学
崇城大学
第一薬科大学

がん微小環境を支配する2つの間質細胞を同時に標的化する新規薬物送達担体の開発

【ポイント】

- 難治性がんに対する新たな治療標的として、がん細胞とその周りの間質細胞^{*1}を含む“がん微小環境”を改善するアプローチが有望視されていますが、未だ有効な治療法は開発されていません。
- がん微小環境を支配する間質細胞である、腫瘍関連マクロファージ (TAM)^{*2}とがん関連線維芽細胞 (CAF)^{*3}を同時に二重標的化する新規薬物送達担体monoPEG_{40k}-Man-HSAを開発しました。
- 開発した新規薬物送達担体に抗がん剤パクリタキセル (PTX) を搭載すると、TAMとCAF両者を効率良く認識することでがん微小環境を改善し、優れた抗腫瘍効果を発揮しました。
- monoPEG-Man-HSAは難治性がんの治療において有望な薬物送達担体であることが明らかとなり、TAMとCAFの二重標的化という新しい治療戦略の有用性が示されました。

【概要説明】

熊本大学大学院生命科学研究部の水田夕稀研究員、前田仁志助教、渡邊博志准教授、丸山徹教授らの研究グループは、徳島大学大学院医歯薬学研究部の異島優准教授、熊本大学大学院生命科学研究部の猿渡淳二教授、同大学院先端機構/大学院薬学教育部の中村照也准教授、崇城大学薬学部の平田憲史郎講師、小田切優樹特任教授、第一薬科大学薬学部の有馬英俊教授らとの共同研究により、がん悪性化に重要ながん微小環境を支配する腫瘍関連マクロファージ (TAM) 及びがん関連線維芽細胞 (CAF) を二重標的化する新規薬物送達担体monoPEG_{40k}-Man-HSAを開発しました。

本研究では、難治性がんに対する治療標的としてがん微小環境に注目し、がん微小環境に存在するTAMとCAFを同時に標的化する抗がん剤送達システムを開発しました。

本研究で新たに開発した新規薬物送達担体 monoPEG_{40k}-Man-HSA は、B16F10メラノーマ担がんマウス^{*4}において、高い腫瘍移行性と TAM/CAF 標的能を兼ね備えた薬物送達担体であることが示されました。さらに抗がん剤パクリタキセル (PTX) を搭載した PTX-monoPEG_{40k}-Man-HSA は、マンノース受容体を介して TAM と CAF 両者を効率良く認識することで、がん微小環境を改善し、優れた抗腫瘍効果を発揮することが明らかになりました。

本研究成果は、monoPEG-Man-HSA が難治性がんの治療において有望な薬物送達担体であることを明らかにしただけではなく、TAM と CAF の二重標的化という新しい治療戦略の有用性を示しており、今後の更なる応用が期待されます。

なお、本成果は科学誌「*Advanced Functional Materials*」オンライン版へ令和3年8月4日に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費助成事業の支援を受けて実施したものです。

【説明】

[背景]

難治性がんに対する新たな治療標的としてがん微小環境が注目されています。がん微小環境とは、がん細胞とその周りの間質細胞に存在する様々な細胞から構成されるがん特異的な局所的環境のことであり、腫瘍化を促進するような性質に変わった間質細胞とがん細胞とが相互作用することで、がんの増殖や転移、悪性化や薬剤耐性の原因の一つとなっています。

このようにがん微小環境に注目が集まっているものの、未だ有効な治療法は開発されていません。これは、がん微小環境を構成する主な間質細胞群である腫瘍関連マクロファージ (TAM) やがん関連線維芽細胞 (CAF) を効率良く制御する治療戦略が確立していないためです。

TAM と CAF は、いずれもがん細胞と相互作用して血管新生や転移組織の再構築を促進する因子の産生など、がん組織の増殖・浸潤・転移過程に深く関与することから、がん微小環境を悪化させる治療抵抗性因子として中心的な役割を担っています。興味深いことに、TAM と CAF は共通してそれぞれ CD206、CD280 と呼ばれる「マンノース受容体」を発現しており、それらが多く存在するがん組織は、悪性度が高く、治療抵抗性かつ予後不良であることが臨床所見から実証されています。

[研究の内容]

ヒト血清アルブミン (HSA)^{*5} は生体適合性の高い内因性の単純タンパク質であり、元来は糖鎖を有していませんが、本研究グループは HSA に部位特異的変異を導入し (D494N)、これを酵母で産生することで、酵母発現系に特有の高マンノース糖鎖を含有した組み換え型マンノース HSA (Man-HSA)^{*6} の作製に初めて成功しました (*J Control Release* 2010)。

本研究グループは、TAM と CAF にそれぞれ発現するマンノース受容体

CD206、CD280のリガンド（受容体に結合する物質）としてMan-HSAの高マンノース糖鎖が適用可能であると仮説を立て、Man-HSAを鋳型にしたTAM及びCAFを二重標的化する薬物送達担体の創製を試みました。マウスを用いた検討において、Man-HSAは静脈内投与すると肝臓内マクロファージへ優先的に認識されるため、血中滞留性・腫瘍移行性が乏しいという課題がありました。そこで、Man-HSAの血中滞留性を向上させ、腫瘍移行性とTAM及びCAFへの標的能を兼ね備えた担体として、Man-HSAに直鎖型ポリエチレングリコール（PEG）^{*7}を1分子修飾したmonoPEG-Man-HSAを新たに作製し、薬物送達担体としての有用性を評価しました。

本研究では、Man-HSAの効率的なmonoPEG修飾及び精製法を確立した後に、修飾するPEGの分子サイズの最適化を目的として、分子サイズの異なる3種類のPEGでそれぞれmonoPEG-Man-HSAを作製しました。その物理化学的特性評価、体内動態解析の結果から、分子量40 kDaのPEG（PEG_{40k}）修飾によりMan-HSAの血中滞留性及び腫瘍移行性は有意に向上することが明らかになりました（図1）。また、Man-HSAに1分子のPEG_{40k}を修飾したmonoPEG_{40k}-Man-HSAは、Man-HSAと同等のマンノース受容体CD206、CD280認識能を保持していました。

そして、このmonoPEG_{40k}-Man-HSAに抗がん剤パクリタキセル（PTX）を搭載したPTX-monoPEG_{40k}-Man-HSAをB16F10メラノーマ担がんマウスに投与し、その腫瘍増殖抑制効果とがん微小環境の改善効果を検討したところ、PTX-monoPEG_{40k}-Man-HSAはTAMとCAF両者を効率良く認識することでがん微小環境を改善し、優れた抗腫瘍効果を発揮することが明らかになりました（図2）。

[成果・展開]

本研究では、がん微小環境を支配する間質細胞であるTAMとCAFを二重標的化する新規薬物送達担体monoPEG_{40k}-Man-HSAの設計と開発に成功しました（図3）。本研究成果は、monoPEG-Man-HSAが難治性がんの治療において有望な薬物送達担体であることを明らかにしただけでなく、TAMとCAFの二重標的化という新しい治療戦略の有用性を示しており、今後更なる応用が期待されます。

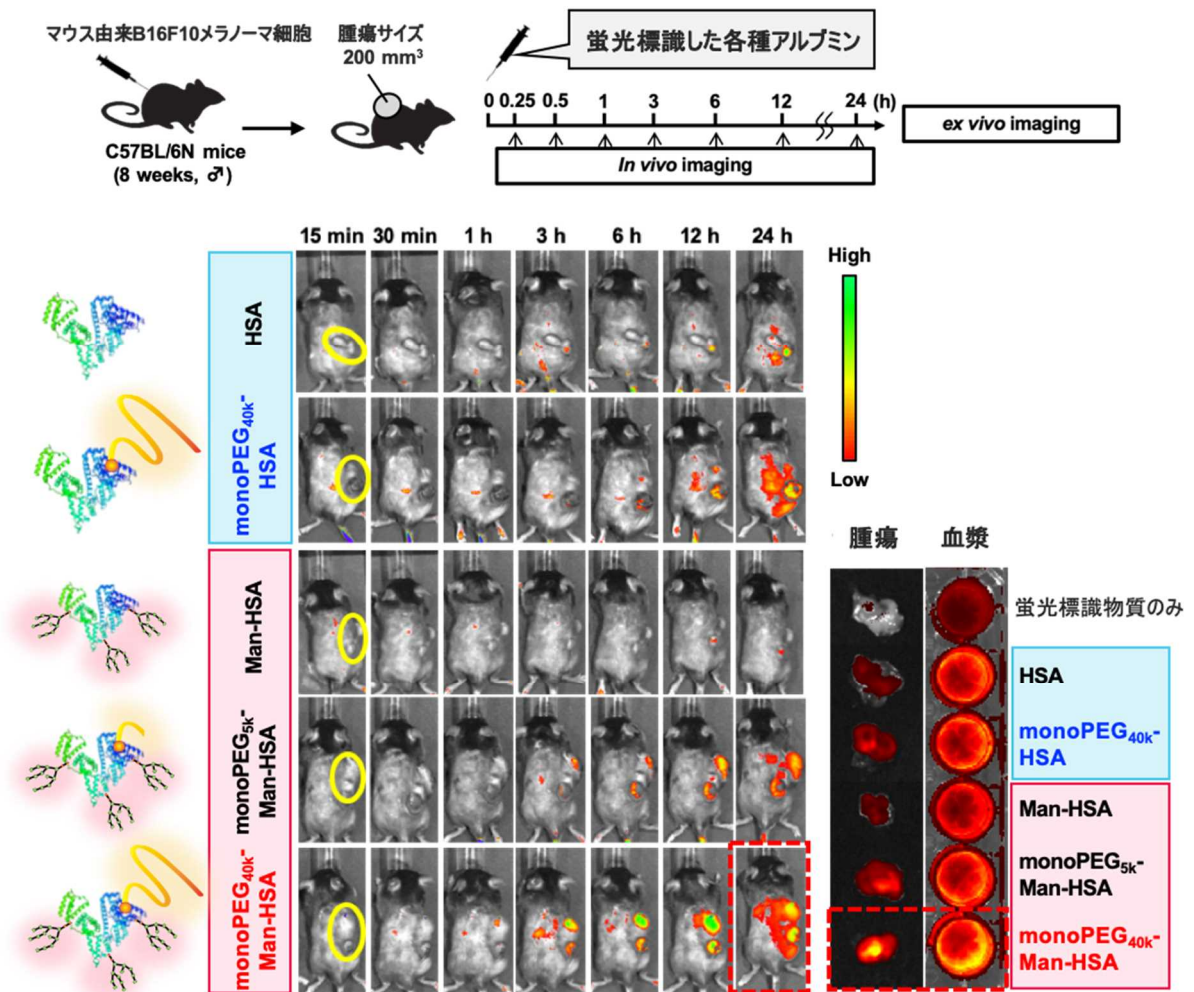
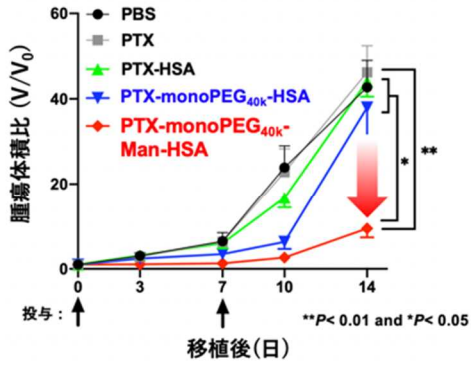


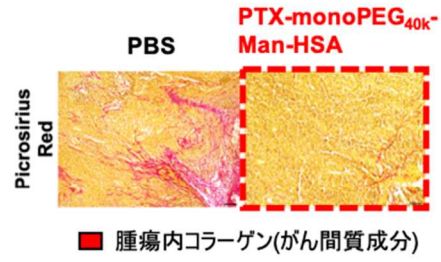
図 1. monoPEG_{40k}-Man-HSA の体内動態評価

マウス由来 B16F10 メラノーマ細胞を皮下に移植したマウスに、蛍光標識した各種アルブミン (HSA, monoPEG_{40k}-HSA, Man-HSA, monoPEG_{5k}-Man-HSA, monoPEG_{40k}-Man-HSA) をそれぞれ投与して体内動態を評価したところ、monoPEG_{40k}-Man-HSA が、高い血中滞留性及び腫瘍移行性を示しました。

腫瘍サイズ推移



がん間質評価



TAM/CAF標的性

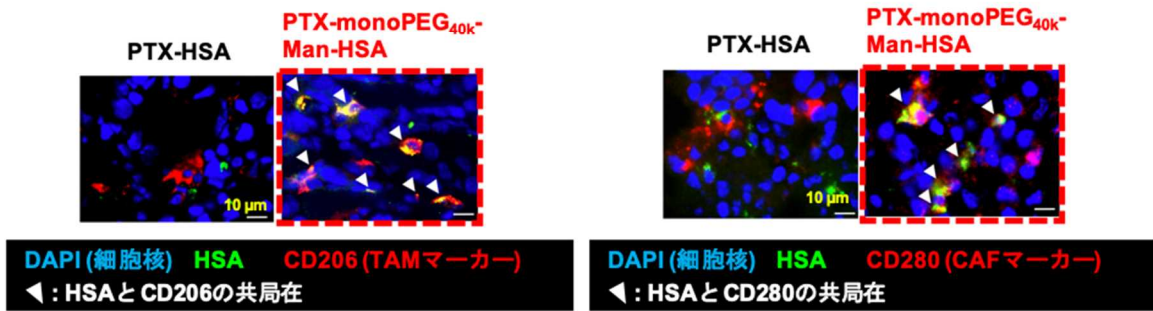


図 2. PTX-monoPEG_{40k}-Man-HSA の抗腫瘍効果及びがん微小環境への影響

抗がん剤 PTX を搭載した PTX-monoPEG_{40k}-Man-HSA を B16F10 メラノーマ担がんマウスに投与したところ、腫瘍増殖の有意な抑制とがん間質の減少が認められ、この効果は PTX-monoPEG_{40k}-Man-HSA による腫瘍内 TAM/CAF の標的化に伴うがん微小環境の改善が大きく寄与していることが示されました。

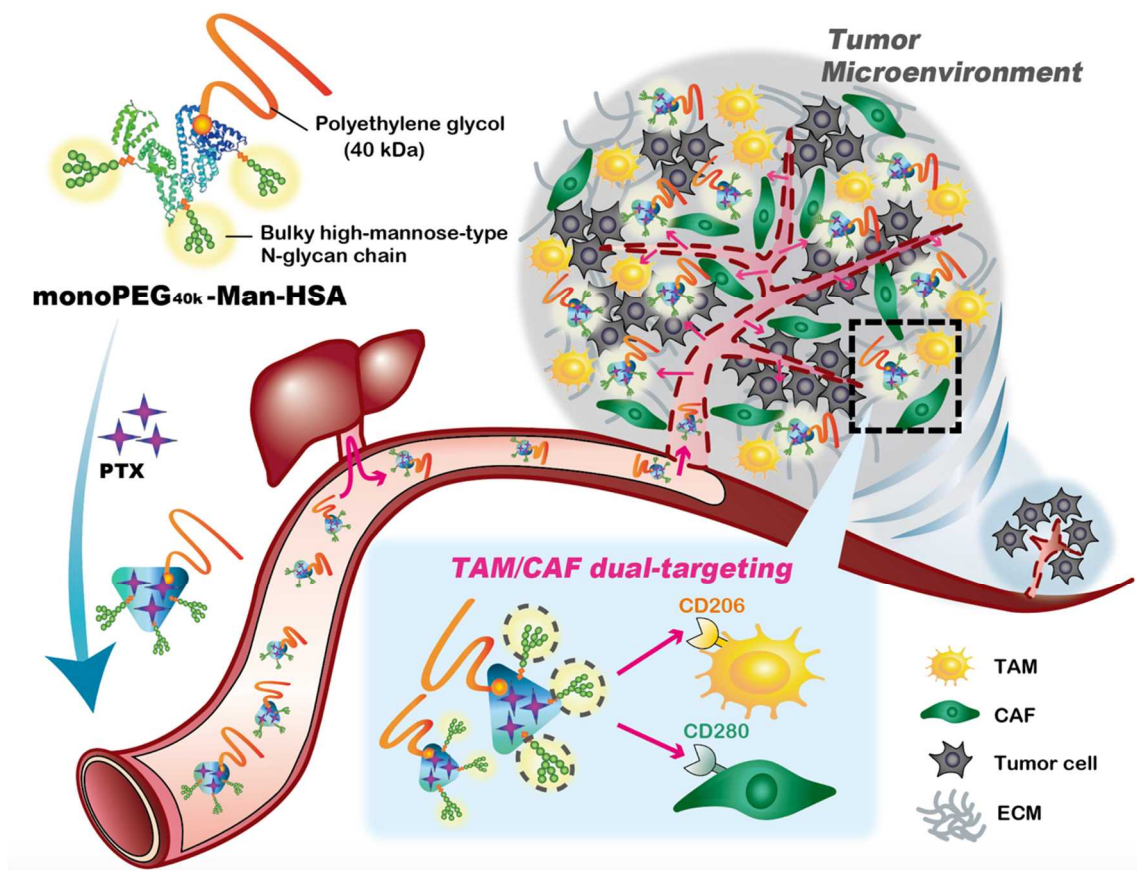


図 3. PTX-monoPEG_{40k}-Man-HSA の TAM 及び CAF 二重標的化メカニズム

[用語解説]

*1 がん間質細胞

がん間質に存在する、免疫細胞や線維芽細胞、血管内皮細胞などの総称。間質細胞の主成分は、腫瘍関連マクロファージ (TAM) とがん関連線維芽細胞 (CAF) であることが報告されている。難治性がんのがん組織では特に、間質細胞が様々な因子を分泌することで、がん細胞の増殖や進展を促進することが明らかになっている。

*2 腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophage : TAM)

がんの発生初期からがん組織へ浸潤し、がん微小環境の中で性質が変わり腫瘍促進能を持つようになったマクロファージのことを指す。多くのがん種において浸潤が観察され、その浸潤量が多いと予後が悪いケースが多い。腫瘍免疫を抑制する働きを担っている。

*3 がん関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast : CAF)

増殖や移動能に優れている活性化線維芽細胞。がん組織形成時には、過剰なコラーゲンの産生によりがん間質を形成することで腫瘍巣を組織として安定化させる足場設計の役割を担っており、がんの転移時には、がん細胞の浸潤を促進する因子を産生することも報告されている。

*4 B16F10 メラノーマ担がんマウス

皮膚がん細胞である B16F10 メラノーマ細胞を背部皮下に移植し腫瘍を形成させた担がんモデルマウス。がん組織内には TAM や CAF が存在しており、予後不良な悪性腫瘍モデルとして汎用されている。

*5 ヒト血清アルブミン (HSA)

血清中に最も多く存在するタンパク質であり、優れた薬物結合能力と血中滞留性 (血中半減期 : 20 日)、腫瘍移行性を有する。実際に HSA を用いた製剤であるナノ粒子アルブミン結合 (nab)-パクリタキセル (PTX) (Abraxane®) は既に抗がん剤として発売されており、膵臓がんの標準治療として汎用されている。

*6 高マンノース糖鎖を含有した組み換え型マンノース HSA (Man-HSA)

複数のマンノース (糖) が枝分かれして連なった嵩高い糖鎖構造を有した HSA。糖鎖を含有する HSA の遺伝多型を鋳型に作製した HSA 変異体である。抗原性や有害性は示さず、生体内の HSA と同様に薬物担持能を有しており、その嵩高いマンノース糖鎖により、マンノース受容体認識能を有することを報告している (*J Control Release 2010*) 。

*7 直鎖型ポリエチレングリコール (PEG)

親水性で生体適合性が高い直鎖型の高分子化合物。タンパク質と結合することで、肝臓や脾臓などの細毛内皮系へ捕捉されにくくなり、タンパク質の安定性や血中滞留性を向上させる特性を持つ。

【論文情報】

論文名 : “**A Mannosylated, PEGylated Albumin as a Drug Delivery System for the Treatment of Cancer Stroma Cells**”

著者 : *Yuki Mizuta, Hitoshi Maeda,* Yu Ishima, Yuki Minayoshi, Shota Ichimizu, Ryo Kinoshita, Issei Fujita, Takuma Kai, Kenshiro Hirata, Teruya Nakamura, Junji Saruwatari, Hidetoshi Arima, Hiroshi Watanabe, Masaki Otagiri and Toru Maruyama**

掲載誌 : *Advanced Functional Materials*

doi : doi.org/10.1002/adfm.202104136

URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adfm.202104136>

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

熊本大学 大学院生命科学研究部 (薬)

担当 : 前田仁志 (助教)

電話 : 096-371-4153

e-mail : maeda-h@kumamoto-u.ac.jp

徳島大学 大学院医歯薬学研究部

担当 : 異島優 (准教授)

電話 : 088-633-7259

e-mail : ishima.yuu@tokushima-u.ac.jp

<報道に関すること>

熊本大学 総務部総務課広報戦略室

電話 : 096-342-3269

e-mail : sos-koho@jimui.kumamoto-u.ac.jp

徳島大学 蔵本事務部薬学部事務課総務係

電話 : 088-633-7245

e-mail : isysoumu3k@tokushima-u.ac.jp

崇城大学 入試広報部広報課

電話 : 096-326-3417

e-mail : koho@ofc.sojo-u.ac.jp

第一薬科大学 入試事務室

電話 : 092-541-0161(内線 341)

e-mail : t-tanaka@daiichi-cps.ac.jp