

癌細胞選択性を指向したマトリックスメタロプロテアーゼ-9 基質配列導入新規 DDS 分子系構築と高効率細胞内導入システムへの展開

(東北大¹・阪公立大²) 東 亮太¹・金澤 なぎさ¹・西嶋 政樹¹・荒木 保幸¹
・中瀬 生彦²・○和田 健彦¹

Construction of a novel cancer cell-selective DDS molecular system incorporation of a matrix metalloprotease-9 substrate sequence and applying to an enhanced efficient cellular membrane uptake system. (¹Tohoku University, ²Osaka Prefecture University.) Ryota Azuma,¹ Nagisa Kanazawa,¹ Masaki Nishijima,¹ Yasuyuki Araki,¹ Ikuhiko Nakase,² Takehiko Wada¹

In recent, a huge number of anti-cancer drugs have been developed and are used for clinical application. However, side effects and cytotoxicities mainly originating from the delivery of pharmaceuticals into normal cells, have been pointed out as serious issues to be improved. Here, we have designed a cancer-cell-selective intracellular delivery system consisting of three functional modules, i.e., oligoarginine peptide (R8), polyethylene glycol (PEG), and matrix metalloproteinase (MMP) substrate peptide. Oligoarginine, one of the most popular cell-penetrating peptides, has been utilized as an improving cellular uptake of molecules. To provide cancer-cell specificity, oligoarginine was conjugated with PEG via MMPs substrate peptide that expects to work as a cancer cell-responsive cleavable linker, because MMPs are known as specifically overexpressed in cancer cells. In this design, the PEG chain was utilized to decrease non-specific protein adsorption. The pro-apoptosis domain (PAD) was conjugated at the C-terminus of the system as a model pharmaceutical. Cellular uptake of PEGylated peptide was scarcely observed. In sharp contrast, efficient intracellular delivery of PEG-cleaved oligoarginine with PAD was observed. Therefore, our proposed system will be a promising candidate for a cancer-cell-specific delivery strategy.

Keywords: Cell penetrate peptides, Matrix metalloproteinase, Cancer cell selective delivery, Drug delivery system (DDS), Cellular membrane uptake capability

癌は世界の主要な死因の1つであり、癌治療薬が数多く開発されている。しかし標的細胞のみならず正常細胞にも送達されてしまい、深刻な副作用や毒性を生じてしまう課題がある。その課題解決法の1つとして、標的癌細胞へ選択的に送達可能なドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発が精力的に進められている。

このような背景を踏まえ、我々は癌細胞選択的 DDS への応用を指向し、癌細胞で特異的に過剰発現されるマトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) によって細胞膜透過性が活性化出来る、ポリエチレングリコール (PEG) 複合化オリゴアルギニンの設計・合成および機能評価に取組み、MMP-9 認識ペプチドをリンカーとした PEG 複合化オリゴアルギニンが、MMP-9 非存在下では癌細胞に取り込まれることなく、癌細胞が放出する内在性 MMP-9 存在下でのみ癌細胞へ取り込まれることを実証してきた。今回は PEG 複合化オリゴアルギニンにモデル薬物として α -ヘリックス型両親媒性ペプチド構造を有する Pro Apoptosis Domain (PAD) を導入し、細胞内取込挙動解明と MMP-9 基質切断後配列による PAD の細胞内取込挙動への影響を検討した。

