

MMP-9 活性を利用した新規がん細胞選択的細胞内導入システムの構築Ⅳ: ポリマー構造の酵素分解速度ならびに細胞内導入に対する影響

(東北大多元研¹・阪府大ナノ科学材料セ²・長崎大院医歯薬³・) ○金澤 なぎさ¹・東 亮太¹・松橋 由佳¹・中瀬 生彦²・山本 剛史⁴・西嶋 政樹¹・荒木 保幸¹・山吉 麻子⁴・和田 健彦¹

Construction of a Novel Carrier System for Cancer Cell-specific Delivery Utilizing MMP-9 Activity IV: Effect of Polymer Structure upon Enzymatic Cleavage and Cellular Uptake Ability (¹IMRAM, Tohoku University, ²Nanoscience and Nanotechnology Research Center, Osaka Prefecture University, ³School of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University) ○Nagisa Kanazawa,¹ Ryota Azuma,¹ Yuka Matsuhashi,¹ Ikuhiko Nakase,² Tsuyoshi Yamamoto,³ Masaki Nishijima,¹ Yasuyuki Araki,¹ Asako Yamayoshi,³ Takehiko Wada¹

Cancer is one of the leading causes of death in the world. Cancer treatments have been a major challenging issue. So far a huge number of anti-cancer chemotherapy compounds have been developed. However, these conventional pharmaceuticals reported that often attack to not only target cancer cells but also non-target normal cells, inducing serious side-effects and cytotoxicities. Therefore, as one of the promising improvements of these serious issues, the development of a drug delivery system (DDS) that can be selectively delivered a pharmaceutical to target cells has been actively discussed.

Based on the background, we have proposed the creation of a cancer-cell-selective delivery system. We focused on and employ matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) substrate peptide as cancer cell specific ligand with polyethylene glycol (PEG)-decorated oligoarginine. MMPs are well known as one of the cancer cell-specific over-expressed protease. From the cellular uptake experiment, it was successfully demonstrated that cell membrane permeability of PEG-decorated oligoarginine was remarkably enhanced by endogenous MMPs. In this presentation, we will report the polymer structural effects for cleavage activities and cellular uptake of the system.

Keywords : Cell Penetrating Peptide; Matrix Metalloproteinase; Cancer Targeting; Drug Delivery System

がんは世界の主要な死因の1つであり、世界中で治療薬の開発が精力的に推進されている。しかし、標的細胞のみならず正常細胞にも薬物が送達されてしまい、深刻な副作用や毒性を生じてしまうなどの解決すべき課題が指摘されている。本課題解決法の1つとして、標的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) の開発が提案され、精力的に研究されている。

このような背景を踏まえ本研究では、がん細胞選択的薬剤送達システムの開発を指向し、がん細胞で特異的に過剰発現されることが報告され、膜放出型分解酵素の一つとして知られているマトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) に注目し、標的がん細胞近傍で選択的に膜透過性が活性化され得る、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り組んだ。

当研究室では既に細胞取り込み実験の結果から、MMP-9 認識ペプチドをリンカーに組み込んだ PEG 複合化オリゴアルギニンが、エンドジニアス MMP-9 により切断・活性化され、細胞への取り込み量が劇的に増大することを実証している。今回はポリマー構造の切断活性ならびに細胞取り込みに及ぼす影響について、詳細に検討した結果を報告する。