ライフ
サイエンス

リガンド結合型カチオン性ペプチドによるsiRNAのDDS技術

Ligand Conjugated Cationic Oligopeptides Enable an Efficient Delivery of siRNAs to Pancreatic Cancer Cells

東京理科大学
薬学部 生命創薬科学科　教授
和田　猛
Takeshi Wada

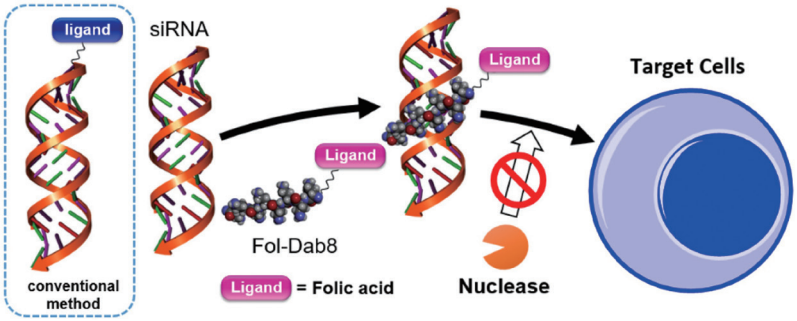
東京理科大学
薬学部 生命創薬科学科　助教
佐藤　一樹
Kazuki Sato

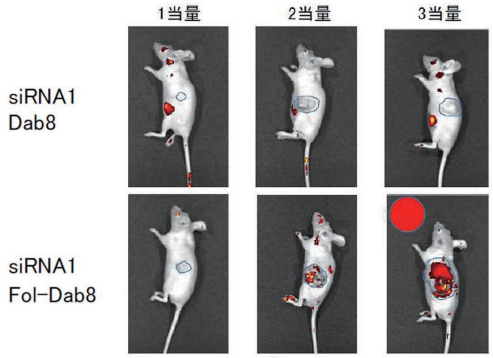
研究概要

RNAi医薬は2018年に初めて上市され、精力的に研究・開発がなされています。一般的には siRNAと呼ばれる20量体程度のRNA/RNA 2本鎖が使用されていますが、siRNAは細胞膜透過性が低く、特に膵癌細胞へはトランスフェクション試薬を用いても効率的に取り込まれないことが問題となっています。当研究室ではこれまでに、RNA/RNA 2本鎖が形成するらせん構造に特異的に結合し、これを安定化するカチオン性ペプチド、Dabオリゴマーを開発しました。

研究成果

膵癌細胞には葉酸を取り込むための受容体が過剰発現していることが知れられています。我々は、このことに注目して、化学修飾の最適化による膵癌細胞を標的とした Dabオリゴマーと葉酸を結合させたカチオン性ペプチド、Fol-Dab8を用いることで、葉酸受容体を介して siRNAを膵癌細胞へ効率的に輸送可能な技術の開発を行っています。また、本技術は特定のリガンドだけではなく、それぞれの標的リガンドに対して化学修飾による最適化を行ったカチオン性ペプチド、Dabオリゴマーの創出が可能なマルチプラットフォーム技術です。





●ヒト膵癌オルガノイドをヌードマウス皮下に移植後6週目にAlexa-594で標識したsiRNA1にDab8、Fol-Dab8を付加した核酸化合物を尾静脈注射にて投与した。24時間後、in vivo imagerにて撮影した。

従来・競合との比較

- トランスフェクション試薬を用いずに膵癌の浸潤性を抑制することが可能
- 用いるカチオン性ペプチドは、核酸医薬本体よりも少ない重量で効果が発現
- 葉酸をリガンドとし膵癌細胞を標的とした siRNA の効率的な DDS 技術

想定される用途

- siRNA の DDS 技術
- 葉酸をリガンドとし膵癌細胞を標的
- リガンド結合型カチオン性ペプチド

実用化に向けた課題／企業など研究パートナーに期待すること

- 非臨床試験を目的とした共同研究、高い安全性や薬理活性が認められた場合には臨床試験の共同研究。
- 本技術は膵癌のみに限らず、広く癌細胞をターゲットにしており、多くの疾病に適用可能であると期待されます。サンプル（Fol-Dab8：葉酸結合型カチオン性オリゴペプチド）を提供してフィージビリティスタディーが可能。

POINT

- **リガンド結合型カチオン性ペプチドにを用いた膵癌を標的とした革新的な siRNA の DDS 技術**
- **葉酸をリガンドとする癌細胞であれば、最適なペプチドを設計可能であり、多くの疾病をターゲットする事ができる**

今後の展開

Fol-Dab8を用いたin vivoでの評価を進め、有効性と安全性に関する検証を進めます。さらには葉酸以外のリガンドを結合したDabオリゴマーによるDDSの確立を目指します。

■知的財産権：
核酸送達促進剤（PCT/JP2020/040071）

東京理科大学　産学連携機構
〒162-8601 東京都新宿区神楽坂一丁目３番地　TEL：03-5228-7440　E-MAIL：ura@admin.tus.ac.jp

検索キーワード
siRNAのDDS技術　葉酸をリガンドとし膵癌細胞を標的
リガンド結合型カチオン性ペプチド

2022.09