

抗がん剤送達技術のための金属ペプチド構造体の体系的開発



宮崎大学 工学部工学科
応用物質化学プログラム

稲田飛鳥



抗がん剤の特徴



- ・がん細胞にのみ効果的な抗がん剤は存在しない
- ・疎水性が高いものが多い
- ・正常な細胞にも作用してしまう
- ・副作用が重篤である
(吐き気, 脱毛, 免疫細胞減少, 心臓・腎臓の機能低下など)



がん細胞の特徴



- ・がん組織周囲の血管に間隙が多い
- ・pHが正常細胞よりも低い
- ・がん細胞に還元物質が多い
- ・がん細胞の表面に特有の標識がある

薬物送達システム (DDS : Drug Delivery System)

薬物を患部に**選択的**かつ**集中的**に送達する技術であり、**薬効の向上**や**副作用を大きく低減**できる

DDSキャリア(薬物運搬体)の開発が必須

求められる性能

- ・**標的指向性 (Targeting)** ・**放出制御性 (Control Release)**
- ・**生体適合性** ・**安全性** ・**血中安定性** etc...

従来技術

EPR効果※のみを利用したDDSキャリア

キャリア 形態 [ナノ粒子, リポソーム, 高分子ミセル, マイクロカプセル, etc...]

※EPR効果: がん組織周囲の血管は不完全で, 隙間が多く存在するため, 数百nmの高分子薬剤が受動的にがん組織中へと集積するという効果。

原薬を投与するよりはマシだが...

現状, 抗がん剤の副作用が低減したとは言い難い

本研究

革新的刺激応答性MOFキャリア

キャリア 形態 [金属有機構造体 (MOF; Metal Organic Frameworks)]

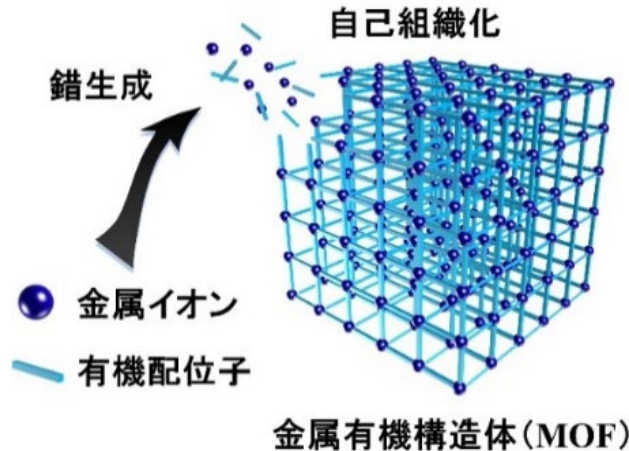
- EPR効果に加え, 表面修飾によりさらなる能動的ターゲティングが可能。
- がん細胞特有の環境に応じて薬物放出をコントロール可能。
- 安全性, 生体適合性が非常に高い。
- 薬効の向上, 副作用の最小化が可能。

実用化されている抗がん剤DDS製剤の特徴との性能比較表

抗がん剤DDS製剤	製剤技術	標的 指向性	放出 制御性	副作用の 度合い	製剤 安定性	薬物 積載量	大量 製造	製造 コスト
リュープリン®	マイクロカプセル	×	○	高	○	△	○	○
ドキシル®	リポソーム	○	×	高	△	○	△	△
オニバイド®	リポソーム	○	×	高	△	○	△	△
アブラキサン®	ナノ粒子	×	×	高	○	×	△	×
リツキシマブ	抗体薬物複合体 (ADC)	◎	×	高	△	×	×	×
トラスズマブ	抗体薬物複合体 (ADC)	◎	×	高	△	×	×	×
アドセトリス®	抗体薬物複合体 (ADC)	◎	×	高	△	×	×	×
薬物-MOF複合体	金属有機構造体	◎	◎	低	○	○	○	○

本研究で開発するMOFと薬物の複合体は、
他のDDS製剤と比較して優れた点が多くある。

金属有機構造体 (Metal Organic Frameworks, MOF)



MOFの特徴

- MOFは金属イオンと配位子からなる多孔性の新材料である。
- 金属イオンと配位子の組み合わせは無数にあり、設計性が非常に高い。
- 多孔性材料のため、包接容量が大きい。
- 配位子や金属イオン種で、pH応答性や還元応答性をMOFに付与することができる。

理想的なDDSキャリア

本研究の独創的な点

- 配位子にペプチドを使用することで、高い設計性、生体適合性、安全性を担保したキャリアを創製できる。
- 配位子にpH応答性や還元応答性を持たせることで、キャリアにそれらの性質を付与ことができ、薬物放出性を精密にコントロールできる。
- MOFの表面にがん細胞認識ドメインを修飾することで、能動的なターゲティングも可能となる。



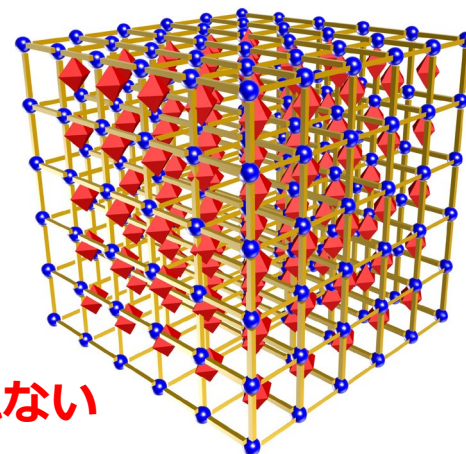
正常細胞



MOFの構造
を保持

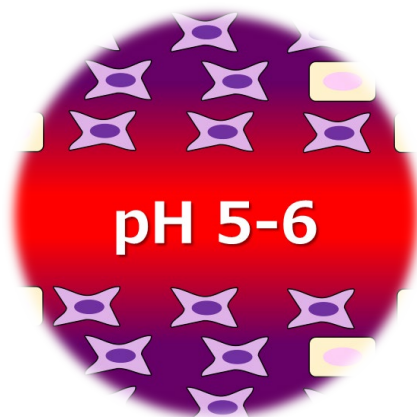


薬物とMOFの複合体

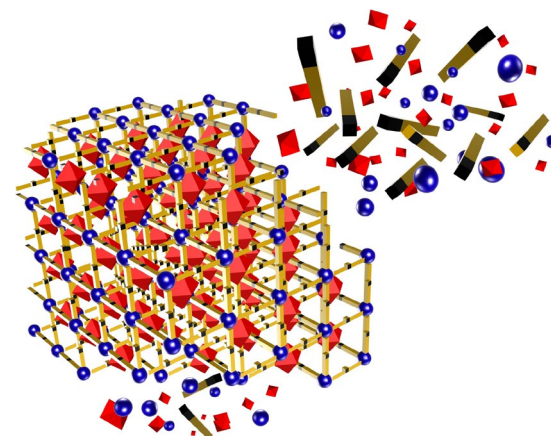


薬物は放出されない

がん細胞



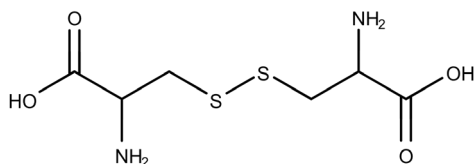
MOFの構造
が崩壊



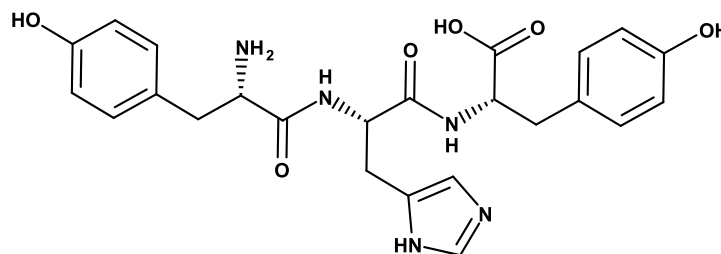
pHや還元条件を薬物
放出トリガーとする

薬物が放出される

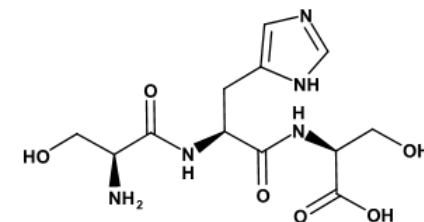
今回、配位子として使用したペプチド・アミノ酸群



Cys
(Cystine)

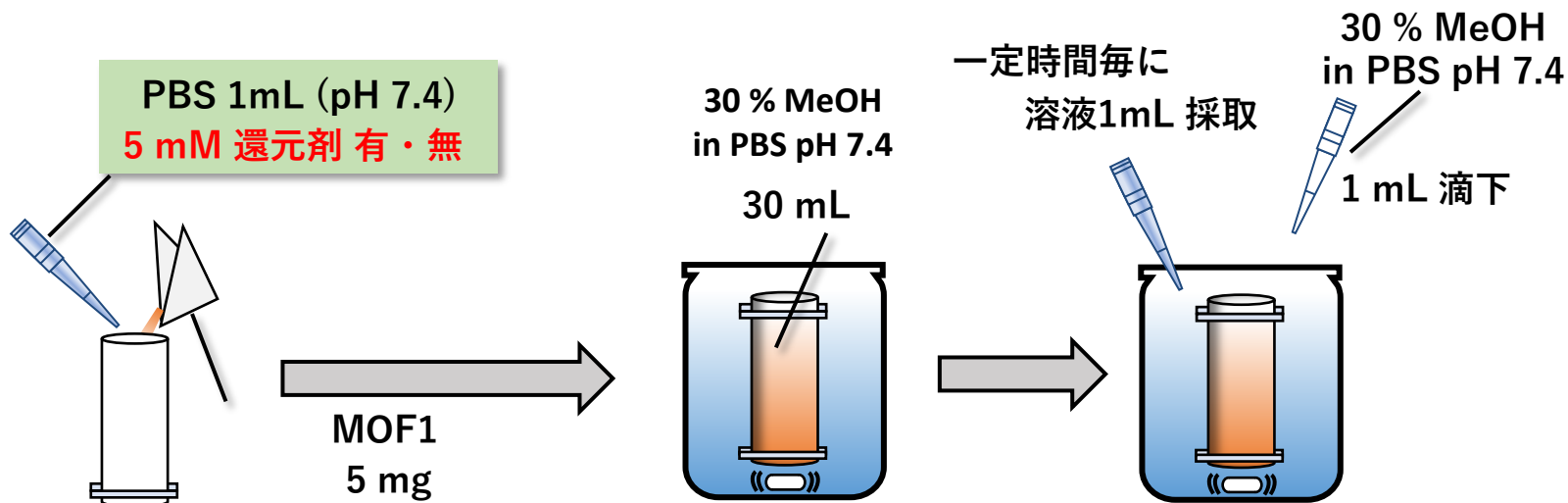
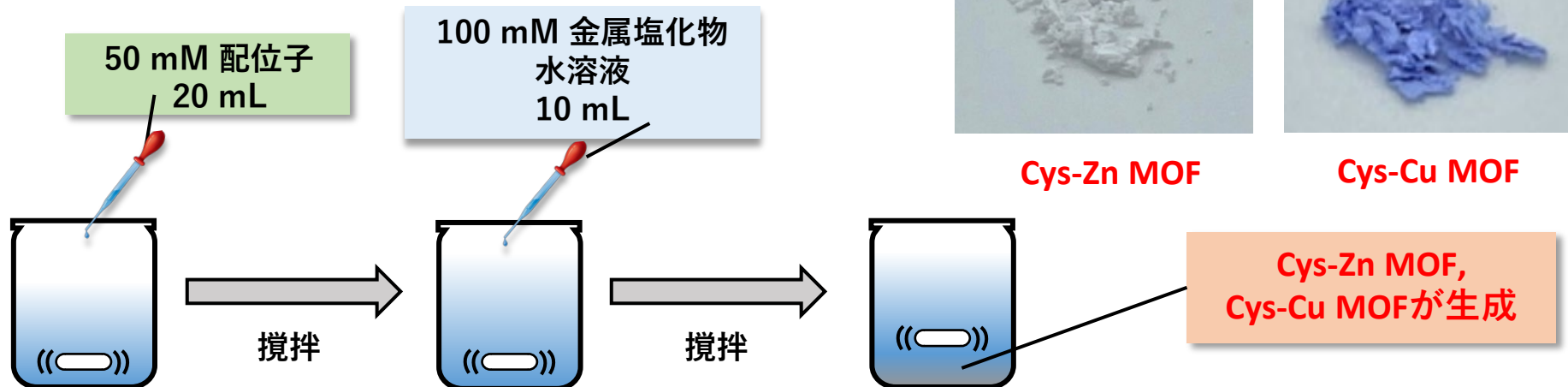


YHY
(Tyr-His-Tyr)

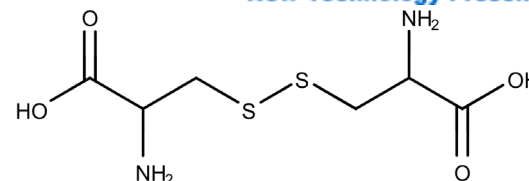


SHS
(Ser-His-Ser)

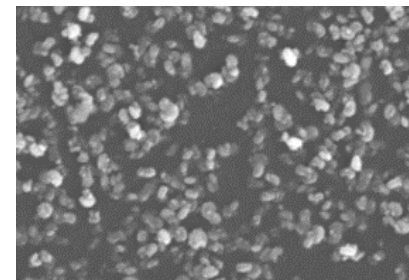
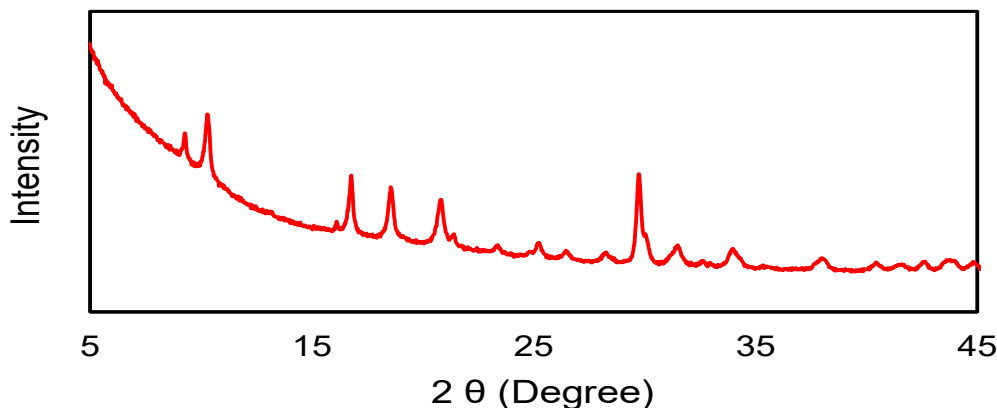
Cystine配位子MOFの合成



Cystine配位子MOFの物性評価

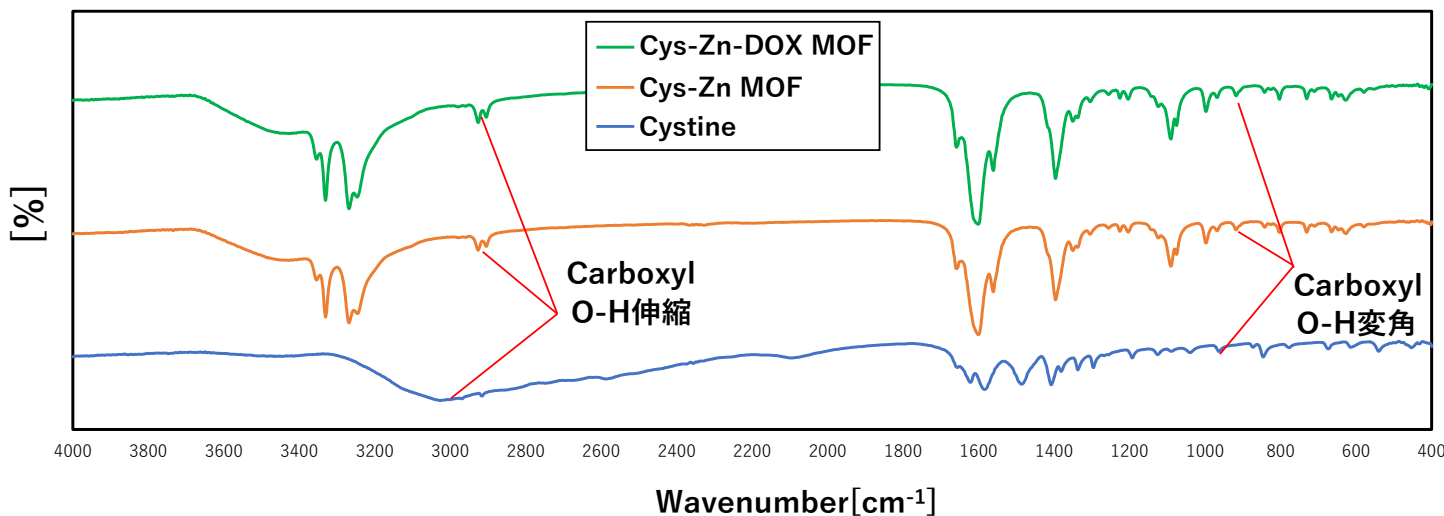


Cys (Cystine)



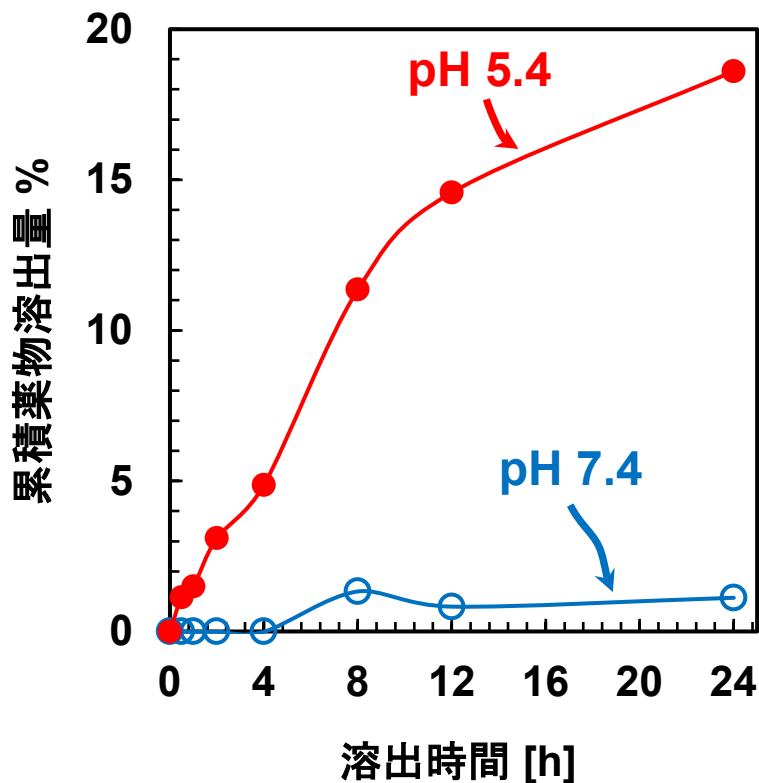
合成した Cys-Zn MOFの粉末X線回折データ

Cys-Zn MOFのSEM像



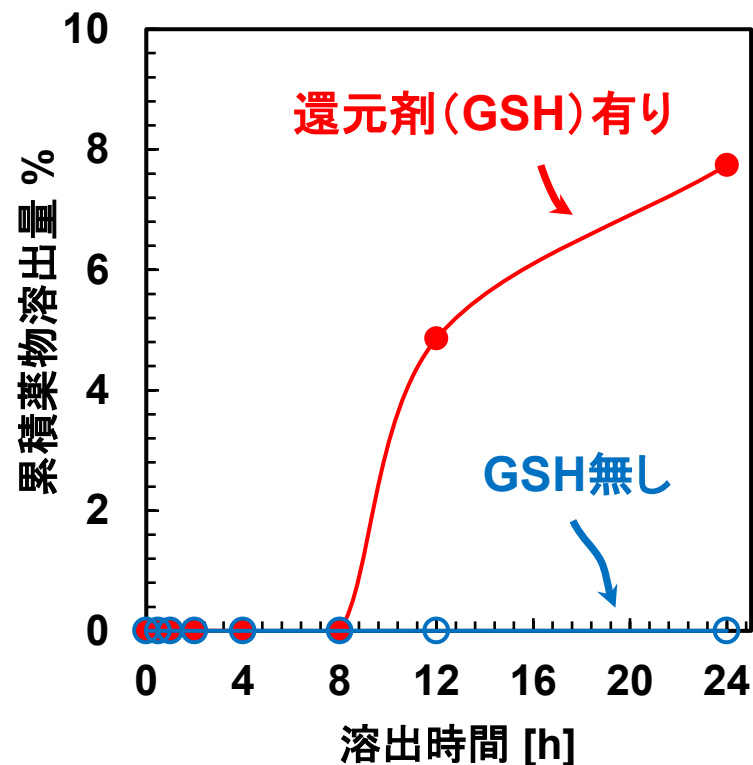
合成した MOFの赤外吸収スペクトル

Cys-Cu MOF



がん組織の酸性条件で薬物が放出されるが、通常細胞のpHでは放出されにくい。

Cys-Zn MOF

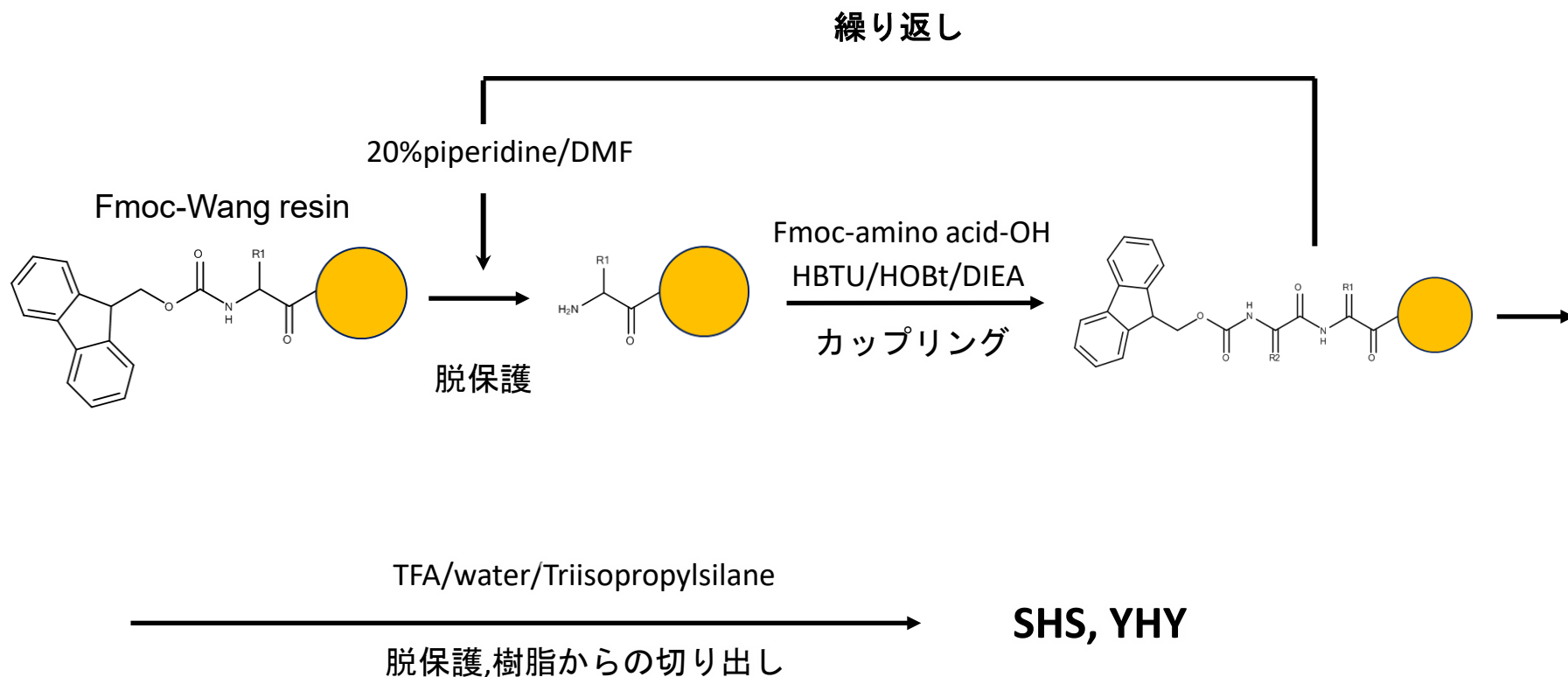


がん組織の還元条件で薬物が放出されるが、通常細胞の条件では放出されにくい。



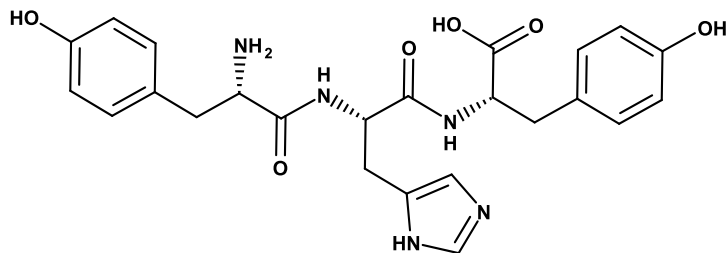
配位子として使用したペプチドの合成

Fmoc固相合成法で合成

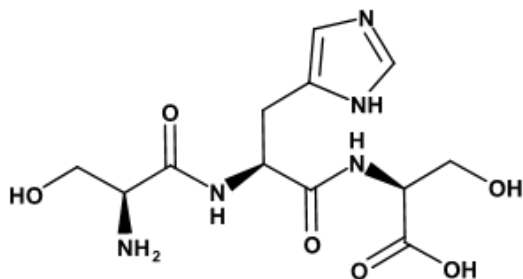
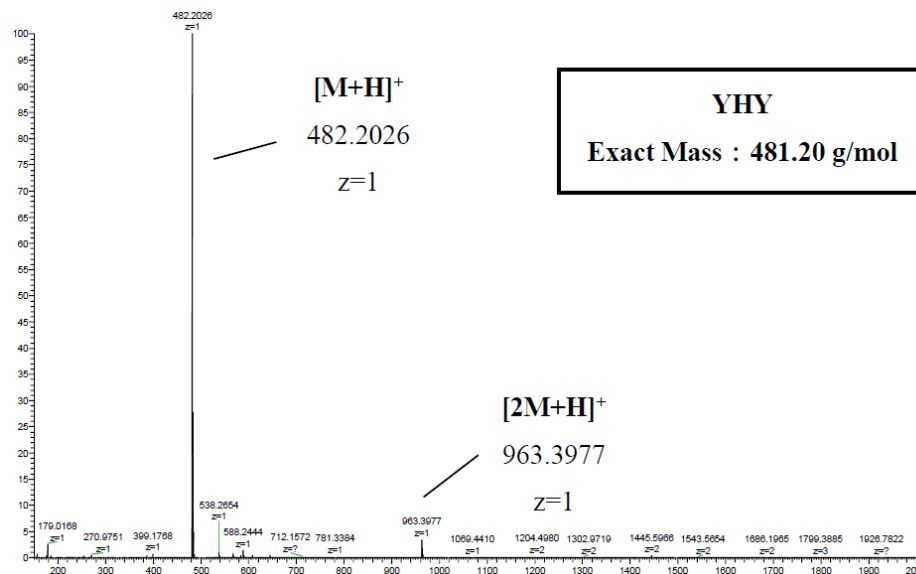


配位子として使用したペプチドの合成

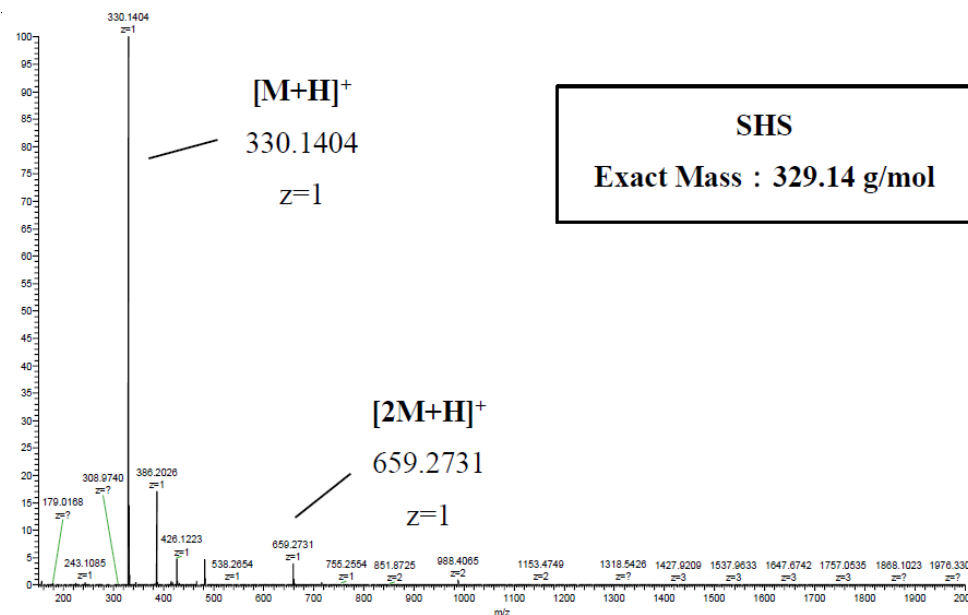
ESI-MSによる生成ペプチドの測定



YHY



SHS



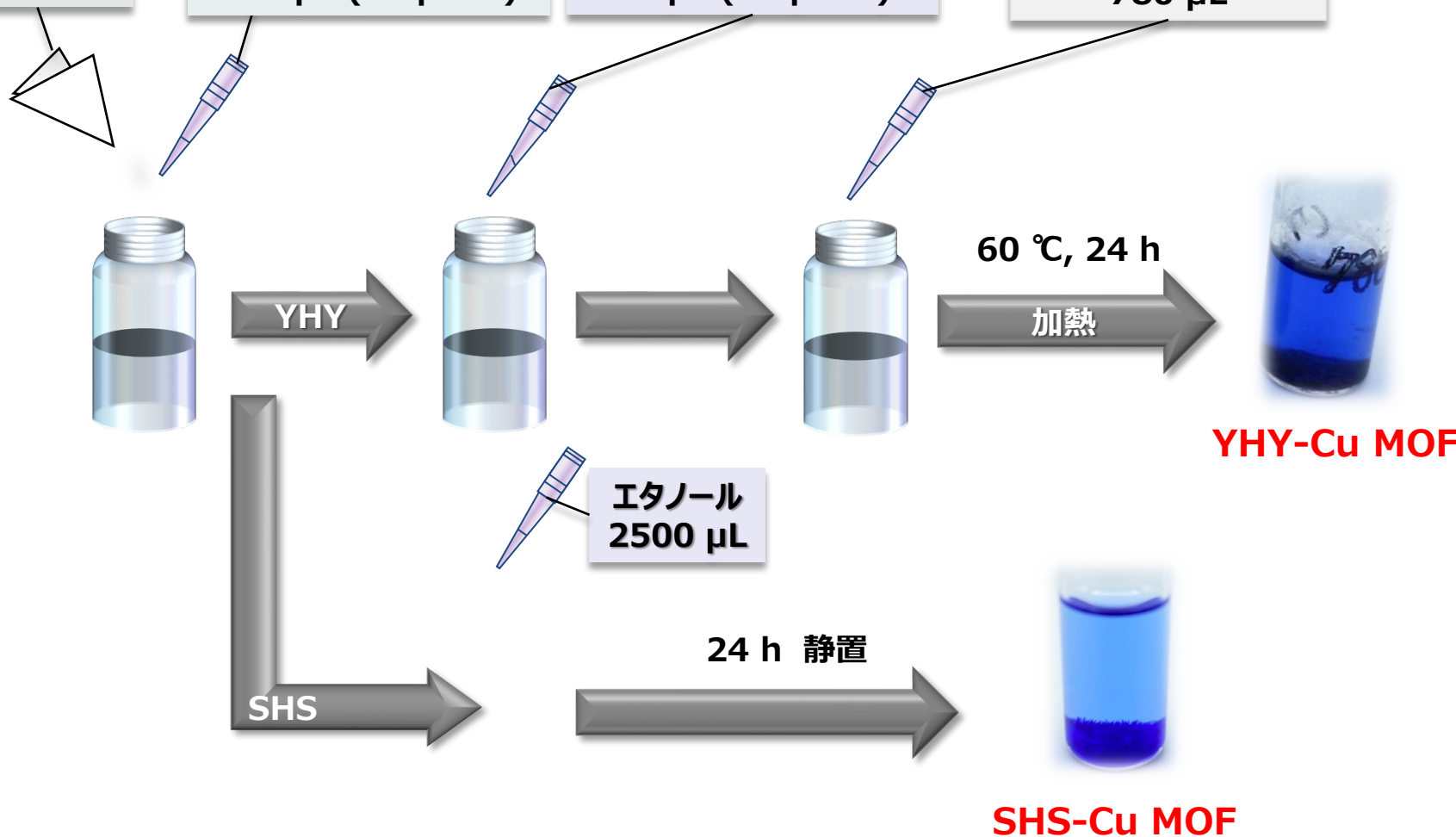
トリペプチド配位子MOFの合成

ペプチド
45 μmol

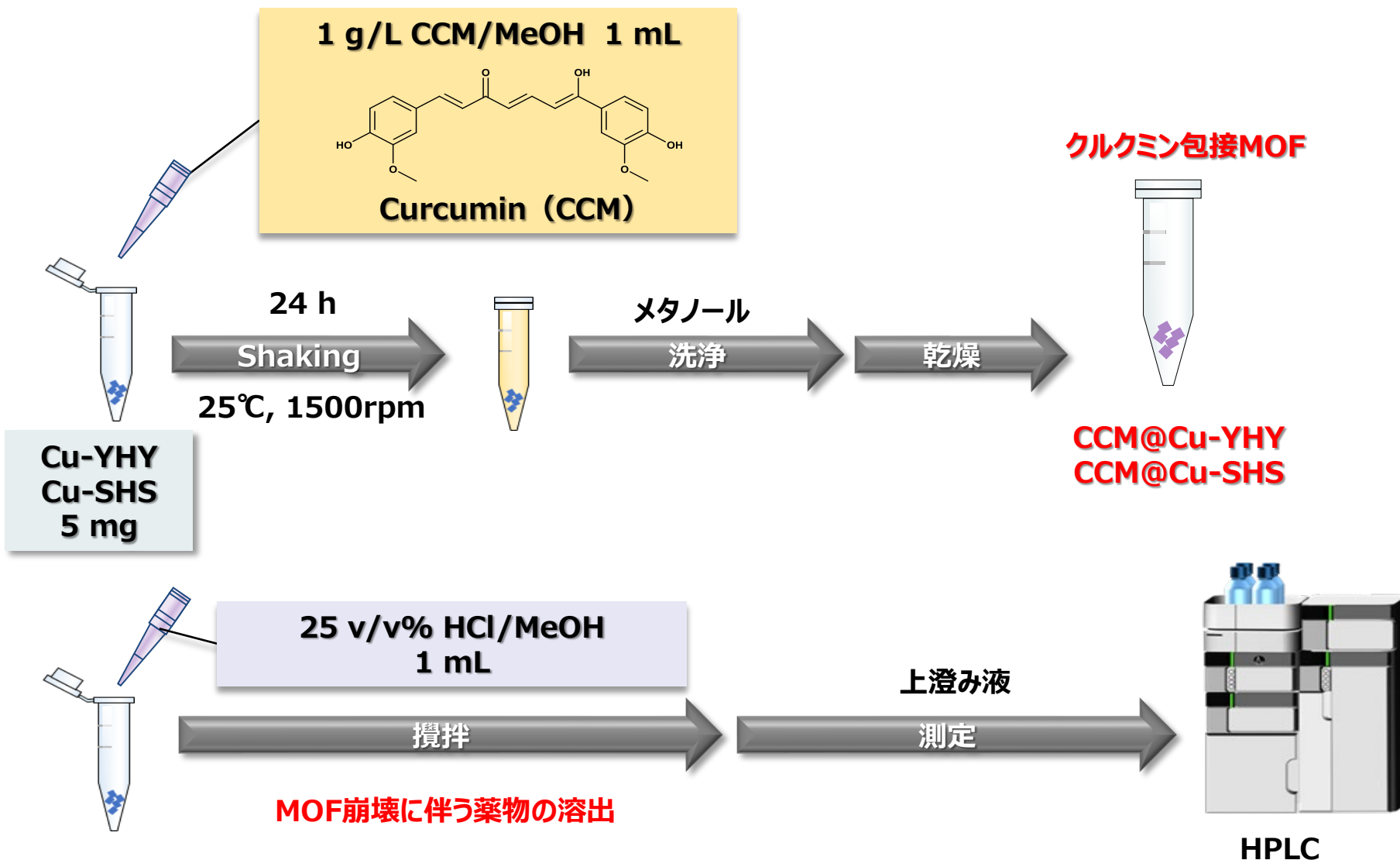
0.3 M 酢酸銅水溶液
150 μL (45 μmol)

1 N NaOH aq
45 μL (45 μmol)

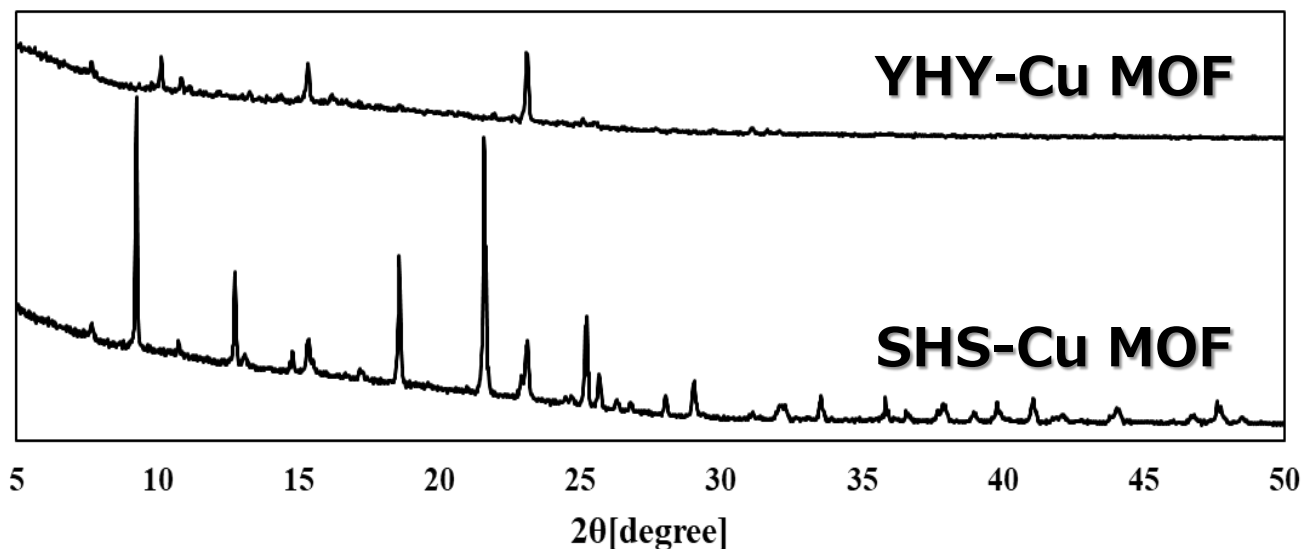
蒸留水
780 μL



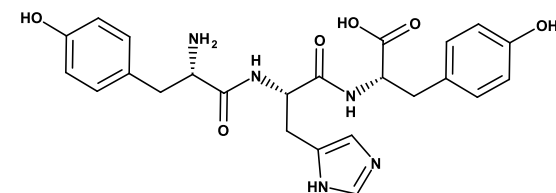
モデル薬物（クルクミン）の溶出試験



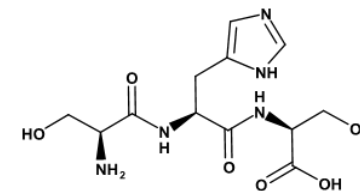
トリペプチド配位子MOFの合成



YHY
(Tyr-His-Tyr)



SHS
(Ser-His-Ser)



合成した トリペプチド-Cu MOFの粉末X線回折データ

MOFに取り込まれたクルクミンの定量

MOF	CCM[mg]	DLC[%]
CCM@Cu-YHY	0.00743	0.149
CCM@Cu-SHS	0.000644	0.0128

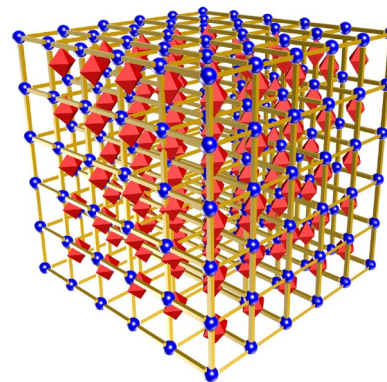
本技術の特徴(まとめ)

- 1) ペプチドほど柔軟な構造を持つ材料をMOFの配位子として用いた場合、非常に配位高分子型の結晶構造を取りにくいいため、世界的にも研究例がほとんどない。
- 2) ペプチドを配位子としたMOFは先端材料であり、高い安全性をもつことが期待され、DDSキャリアとして最適である。現時点で細胞試験による安全性評価を実施しており、将来的には動物実験で評価する予定である。
- 3) 現時点で本材料ほど"やわらかい" MOFの特性は解明されておらず、非常にユニークな材料となる可能性が高い。
- 4) その結果、特に有害物質やガス分子吸着材料、電極材料、触媒材料等の新たな機能材料として様々な研究分野への貢献が見込まれる。
- 5) 特許出願済み

出願番号 : 特願2022-134763

発明の名称: 金属有機構造体形成用配位子、並びにこれを用いた
金属有機構造体および その製造方法

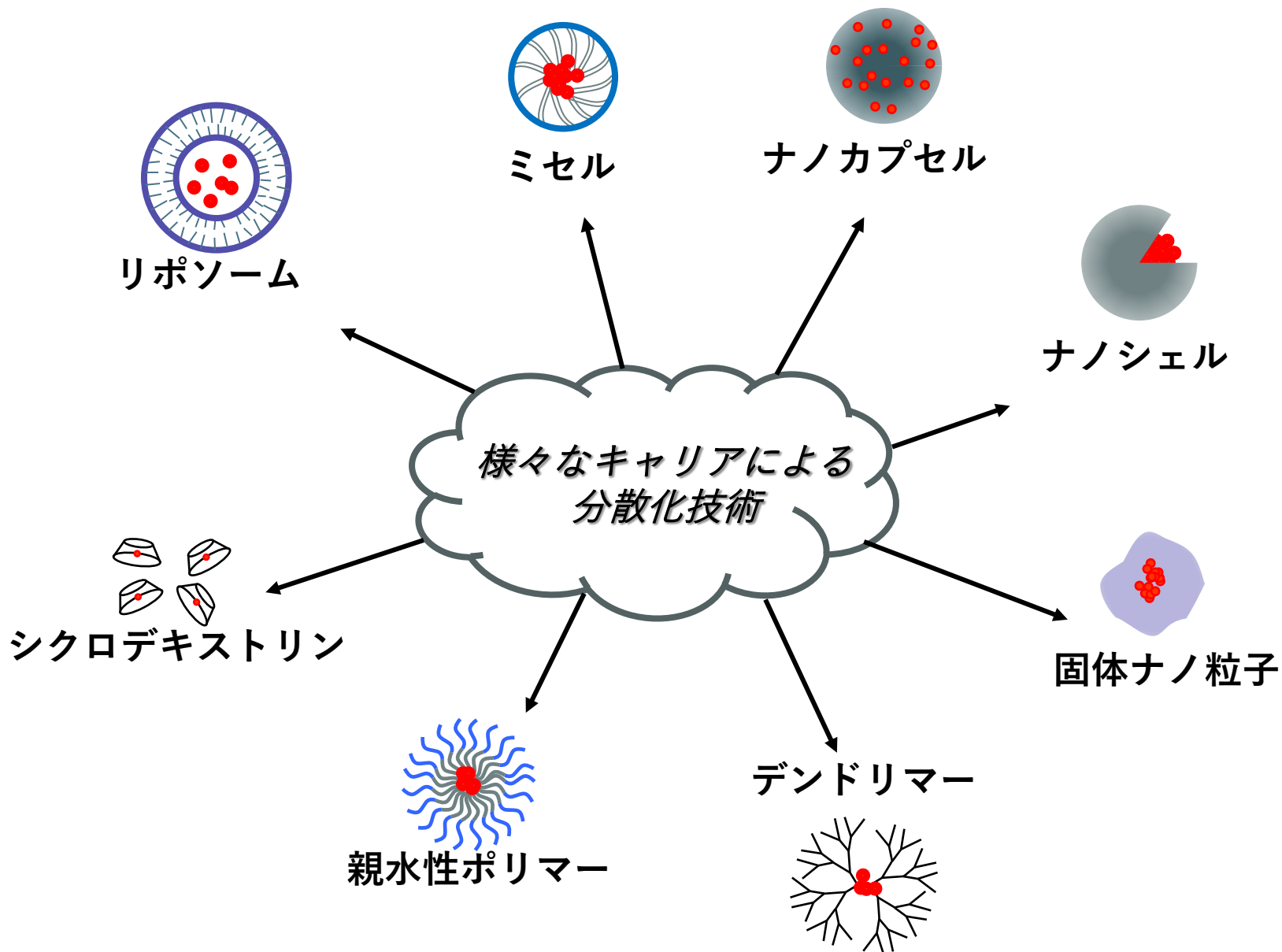
ペプチドを配位子
とした金属有機構造体



特許出願済み

本材料の考えられる応用先

- 抗がん剤の送達
- 化粧品成分の送達や機能性成分の送達
- 香料や, 不安定成分の保護剤, 徐放剤
- 食品添加物
- 有害物質の吸着剤
- 二酸化炭素や水素等, ガス分子吸着・貯蔵材量
- 電極材料
- 触媒材料



最終的な研究成果イメージ

- ・新規MOFキャリア, 薬物複合体の結晶構造を解明すること。
- ・新規MOFキャリアの患部へのターゲティング能や薬物動態を明らかにすること。
- ・新規MOFキャリアが抗がん剤の送達キャリアとして有効であることを示すこと。

こんなパートナーを探しています！

- ・結晶構造の解析が得意！
 - ・動物実験で薬効・薬物動態や安全性評価が得意！
 - ・AIを活用した合成条件や評価が得意！
 - ・医薬品関係の大量生産経験がある！
 - ・有機合成が得意！
- など

パートナーに期待すること

当研究室

新規MOF
キャリアの開発
(材料開発や物性評価)

パートナー

- 新規MOFの構造同定 (単結晶X線構造解析)
- 薬効・薬物動態や安全性評価 (マウス, ラットなどの動物実験)
- AIや機械学習を活用した技術開発・評価系開発
- 大量生産に向けた技術開発 (スケールアップ技術開発)
- DDSキャリアとして工業化・製品化の支援 (コスト計算等も)



連絡先窓口

国立大学法人 宮崎大学

研究・産学地域連携推進機構

知的財産・研究リスクマネジメント部門

荒武 尚

E-mail: aratake.hisashi.k7@cc.miyazaki-u.ac.jp

住所: 889-2192 宮崎市学園木花台西1-1

Tel : 0985-58-7592

Fax: 0985-58-7793