



腫瘍溶解性レオウイルスの併用によるナノ粒子製剤のがんターゲティング効率の向上

薬学研究科 分子生物学分野

准教授 櫻井 文教

Researchmap <https://researchmap.jp/read0165081/>

研究の概要

PEG 修飾リポソームは高い腫瘍集積性を示すことから、がんに対する Drug delivery system (DDS) 製剤として期待されています。しかしながら、PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性は、腫瘍細胞自体や細胞外基質などの物理的バリアーによって妨害されることが問題となっています。一方、我々は腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスががん細胞のみならず、がん関連線維芽細胞も死滅させることを見出しています。そこで本研究では、レオウイルスを PEG 修飾リポソーム投与前に担癌マウスに投与し、腫瘍ターゲティングを妨げる種々のバリアーを取り除くことで、PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性を向上させることを試みました。レオウイルスを担癌マウスに前投与したところ、その後投与した PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性は約2倍上昇し、腫瘍内部まで PEG 修飾リポソームを送達可能となりました。またレオウイルスとバクリタキセル内封 PEG 修飾リポソームの併用療法は、高い腫瘍増殖抑制効果を示しました。

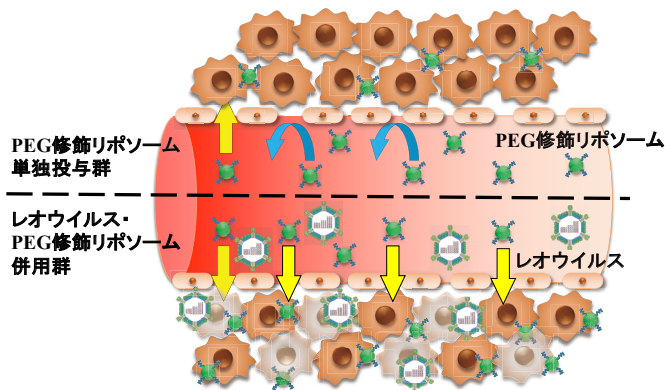


図1. 本研究の概要

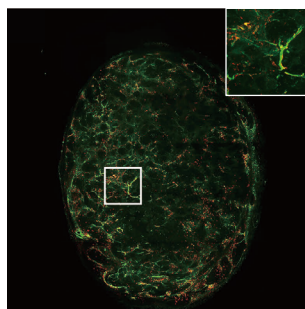
研究の背景と結果

PEG 修飾リポソームは、EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果によって高い腫瘍ターゲティング効率を示すことから、がんに対する Drug delivery system (DDS) 製剤として期待されています。しかしながら、PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性は、腫瘍細胞自体やがん関連線維芽細胞、細胞外マトリックスなどの物理的バリアーによって妨げられることが問題となっています。一方で近年、がん細胞特異的に感染増殖し、がん細胞を死滅させる腫瘍溶解性ウイルスが次世代の抗がん剤として注目を集めています。我々は腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスががん細胞のみならず、がん関連線維芽細胞も死滅させることを見出しました。そこで本研究では、レオウイルスを PEG 修飾リポソーム投与前に担癌マウスに投与し、腫瘍ターゲティングを妨げる種々のバリアーを取り除くことで、PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性を向上させることを試みました。レオウイルスを担癌マウスに投与したところ、腫瘍内でウイルスの感染増殖およびアポトーシスの誘導が観察されるとともに、その後投与した PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性は約2倍上昇しました。さらにレオウイルスの前投与により PEG 修飾リポソームを腫瘍の内部まで送達可能となりました。またレオウイルスとバクリタキセル内封 PEG 修飾リポソームの併用療法は、それぞれ単独投与群と比較し高い腫瘍増殖抑制効果を示しました。このようにレオウイルスをはじめとする腫瘍溶解性ウイルスは、がん DDS 製剤と併用することでお互いの抗腫瘍効果を増強することが可能になると考えられます。現在、様々ながん DDS 製剤が開発されており、今後の種々のがん DDS 製剤と併用することで更なる治療効果の向上が期待できます。

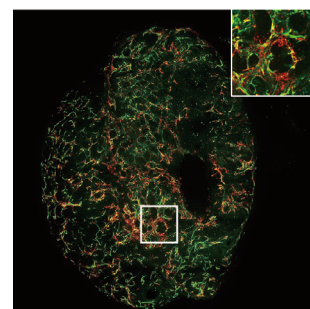
研究の意義と将来展望

レオウイルスをはじめとする腫瘍溶解性ウイルスは、がん DDS 製剤と併用することで互いの抗腫瘍効果を増強することが可能になると考えられます。現在、様々ながん DDS 製剤が開発されており、今後の種々のがん DDS 製剤と併用することで更なる治療効果の向上が期待できます。

PBS前投与群



レオウイルス前投与群

図2. PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性
赤；PEG 修飾リポソーム、緑；血管内皮細胞

特許

論文

Eguchi, Maho; Mizuguchi, Hiroyuki; Sakurai, Fuminori. Pre-treatment of oncolytic reovirus improves tumor accumulation and intratumoral distribution of PEG-liposomes. Journal of Controlled Release (2023) 354, 35-44. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.12.050

参考URL

<https://www.seika.site/>

キーワード

レオウイルス、がんターゲティング、EPR効果、PEG 修飾リポソーム、Drug delivery system