

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) 多様ながん種に適応可能な腫瘍環境標的型免疫賦活化療法の開発
(英語) Development of tumor microenvironment targeting immunotherapy
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人大阪大学 微生物病研究所 特任准教授(常勤) 青枝大貴
(英語) Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University,
Specially Appointed Associate Professor, Taiki Aoshi
- 実施期間： 平成28年5月25日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) がんに対する核酸製剤の開発
(英語) Development of oligonucleotide drug for cancer therapy
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人大阪大学 微生物病研究所 特任准教授(常勤) 青枝大貴
(英語) Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University,
Specially-Appointed Associate Professor,
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 腫瘍に対するEPR促進法の開発
(英語) Development of new technology for enhancing EPR effect
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 学校法人帝京大学 薬学部 准教授 鈴木 亮
(英語) Faculty of Pharma-Sciences, Teikyo University,
Associate professor, Ryo Suzuki
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 腫瘍組織指向性を有するターゲティングペプチドの同定
(英語) Development of peptides that target tumor microenvironment
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人大阪大学 微生物病研究所 特任准教授(常勤) 吉岡靖雄
(英語) Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University,
Specially-Appointed Associate Professor, Yasuo Yoshioka

分担研究 (日本語) 製剤送達の効率化に寄与するがん血管透過性制御技術の開発
開発課題名: (英語) Development of new molecules regulating vascular permeability for effective drug delivery to tumors

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院 薬学研究科 准教授 岡田欣晃
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Associate professor, Yoshiaki Okada

分担研究 (日本語) 肺がん誘導マウスモデルを用いたがん治療法の効果促進に関わる因子の解析
開発課題名: (英語) Analyzing the factors in tumor microenvironment which promote the efficacy of cancer therapies in transgenic lung cancer model

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院 医学系研究科 特任助教 小山正平
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine, Osaka University, Specially-Appointed Assistant Professor, Shohei Koyama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

動物モデルでの POC 取得用の第 1 世代核酸製剤の開発を行った。約 50 種類の製剤候補を作成し、サイトカイン産生や腫瘍増殖抑制についてマウス皮下移植腫瘍モデルで評価した。またファージディスプレイ法による腫瘍環境標的ペプチドの探索を行い、本製剤の能動標的に資すると考えられる複数のペプチドを同定した。また腫瘍血管透過性の制御を目的とした Robo4 発現制御化合物のスクリーニング(約 2000 化合物)を行い、複数の Robo4 発現制御化合物の取得に成功した。さらに、次年度以降に開発した製剤の評価を行うための肺がんモデルマウスの作成を行った。

We developed oligonucleotide-based drug to evaluate their effectiveness in animal cancer model. More than 50 types of different formulation with oligonucleotides were prepared and assessed their property of cytokine secretion induction and tumor growth suppression in mice. We also developed novel peptides that target specific proteins or cells consisting tumor microenvironment by using a phage display system. In addition, we performed a screening of small molecules (20,000 compounds) using stable cell lines containing a Robo4 promoter-reporter transgene, and obtained several promising molecules that regulate Robo4 expression and endothelial permeability. We also developed the mouse lung cancer model for evaluating our newly developed drug in the next year or later, in which we will evaluate multiple populations in tumor microenvironment including immune cells, tumor cells, blood vessels and cancer-associated fibroblasts.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Tanaka T, Maekawa N, Kashio T, Izawa K, Ishiba R, Shirakura K, Ishimoto K, Hino N, Aird WC, Doi T, Okada Y. Tumor Necrosis Factor α Induces the Expression of the Endothelial Cell-Specific Receptor Roundabout4 through the Nuclear Factor- κ B Pathway. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2017, 40(4), 504-509

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Robo4 が炎症時の血管透過性を制御するメカニズムの解析, 口頭, 白倉圭佑, William Aird, 岡田欣晃, 土井健史, 第 17 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム, 2016/9/3, 国内.
2. Vaccine adjuvant effects of dendritic cell-targeting peptides identified by means of phage display, ポスター, Kazuki Misato, Taiki Aoshi, Yasuo Yoshioka, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/10/11-13, 国内
3. 炎症下の血管透過性制御における Robo4 の役割, 口頭, 岡田 欣晃, Kansai Vascular Biology Meeting 2016, 2016/10/22, 国内.
4. フェージ表面提示法を活用した新規ペプチド性アジュバントの開発, 口頭, 三里一貴, 青枝大貴, 野中元裕, 福田道子, 吉岡靖雄, 第 20 回日本ワクチン学会, 2016/10/22-23, 国内
5. Roundabout4 suppresses TNF α -induced vascular hyperpermeability via TRAF7, ポスター, Keisuke Shirakura, Toru Tanaka, William C. Aird, Takefumi Doi, Yoshiaki Okada, 19th International Vascular Biology Meeting, 2016/11/2, 国外.
6. フェージ表面提示法による樹状細胞標的化ペプチドの創製とワクチンへの展開, ポスター, 三里一貴, 青枝大貴, 野中元裕, 福田道子, 吉岡靖雄, 第 10 回次世代アジュバント研究会, 2017/1/23-24, 国内
7. 大阪大学呼吸器内科における非小細胞肺癌へのニボルマブ使用症例の免疫学的検討について、(マウスモデルで認められた表現型が患者検体でどれだけ反映されるかについて検討したもの) 口頭、長彰翁・小山正平・木島貴志・熊ノ郷淳、第 57 回日本肺癌学会学術集会、2016/12/20、国内
8. Modulation of A/D-type CpG ODN aiming for clinical use. 口頭、青枝大貴、千里ライフサイエンスセンター、2017/1/23、国内.
9. 超音波を利用したがん診断・治療システムの構築, 口頭, 鈴木 亮, 丸山一雄, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/26, 国内
10. TNF- α は NF- κ B 経路を介して血管内皮細胞特異的受容体 Robo4 の発現を促進する, 口頭, 前河直樹, 田中亨, 櫻尾泰斗, William C. Aird, 岡田欣晃, 土井健史, 日本薬学会第 137 回年会, 2017/3/25, 国内.
11. 機能性ペプチドによる免疫制御法の開発, 口頭, 吉岡靖雄, 日本薬学会第 137 回年会, 2017/3/25-27, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「血管のふしぎ」の解明から「くすりの開発」を目指して、岡田欣晃，阪大フェスタ，2017/3/23，国内.

(4) 特許出願

公開対象なし