

平成 2 8 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 Development of Innovative Research on Cancer Therapeutics

研究開発課題名： (日本語) D-型ペプチドによる血液-脳腫瘍関門突破と脳腫瘍治療  
(英語) D-type peptide overcoming the blood-brain barrier and with therapeutic activity against brain malignancies.

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人産業技術総合研究所 フェロー 福田 道子  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Fellow,  
Michiko N. Fukuda

実施期間： 平成 2 8 年 5 月 2 5 日 ～ 平成 2 9 年 3 月 3 1 日

分担研究 (日本語) [1] ペプチド結合抗癌剤 (GA-dTIT7) の脳腫瘍治療効果判定と最適化、  
血液-脳腫瘍関門突破の機構解析

開発課題名： (英語) Optimization of therapeutic activity of peptide-conjugated anti-cancer drug,  
GA-dTIT7, and the mechanism underlying the overcoming blood-brain  
tumor barrier

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 フェロー 福田 道子  
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Fellow,  
Michiko N. Fukuda

分担研究 (日本語) [2] D-型ペプチド結合抗癌剤の脳腫瘍に対する効果の病理組織学的判定と血液-  
脳腫瘍関門突破の電子顕微鏡解析

開発課題名： (英語) Pathological analysis of tumor tissues from the brain tumor- model mice treated with  
anti-cancer drug conjugated with D-type peptide, and validation of blood-brain barrier  
penetration of the peptide by electron microscopy.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 信州大学 教授 中山 淳

所属 役職 氏名 : (英語) Shinshu University School of Medicine, Professor, Jun Nakayama

分担研究 (日本語) [3] 組換え体ヒト ANXA1 蛋白質の大量調製と dTIT7 との結合試験  
及び GA-dTIT7 等のペプチド化合物の質量分析

開発課題名 : (英語) Production of recombinant ANXA1 protein, binding assay of ANXA1 with  
dTIT7, and mass spectrometry analysis of GA-dTIT7.

研究開発分担者 (日本語) 学校法人 関西医科大学 准教授 赤間 智也

所属 役職 氏名 : (英語) Kansai Medical University, Associate Professor, Tomoya Akama.

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

中山淳教授 (信州大学 医学部大学院医学系研究科)、赤間智也准教授 (関西医大薬学部、薬理学) らのグループとともに、dTIT7 と名付けた新規 D-型ペプチド及び dTIT7 関連ペプチドが ANXA1 タンパク質と結合する事をみいだした。D-型ペプチドと ANXA1 の結合は *in vitro* のアッセイで確認したが、結合親和性を示すパラメーターは、以前に我々が発見し悪性腫瘍標的ペプチドの DDS として開発した IF7 ペプチドとほぼ同様であった。dTIT7 は IF7 よりも水溶性で安定なので、抗がん剤との結合物が IF7 よりも高い標的活性を示すと予想される。脳腫瘍モデルマウスを使った実験において、抗がん剤結合の dTIT7 は抗がん剤結合 IF7 よりも優れた治療効果がある可能性が示唆された。

### 英文

Collaborative efforts with Dr. Jun Nakayama (Shinshu University School of Medicine) and Dr. Tomoya Akama (Associate professor, Kansai Medical School) yielded the results that confirm the positive binding of D-type peptides, which include dTIT7 and additional peptides related to dTIT7. *In vitro* binding assays confirmed the binding between D-type peptides and ANXA1. Parameters for the binding affinity of dTIT7 was similar to those obtained for IF7 of which the sequence we previously identified and developed as vehicle of targeted drug delivery to the malignant tumors. Since dTIT7 is more hydrophilic and stable than IF7 is, we anticipate that anti-cancer drug conjugated with dTIT7 exhibits higher targeting efficacy to malignant tumor. Indeed, experiments with brain tumor model mice suggested higher therapeutic efficacy than those shown by IF7-conjugated drug.

### 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 10 件)

1. Enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 3 IIIc promotes human esophageal carcinoma cell proliferation. Ueno N, Shimizu A, Kanai M, Iwaya Y, Nakayama J, Seo MK. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2016, 64, 1, 7-17.
2. Function of unique O-glycan structures in protecting gastric mucosa against *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer development. Nakayama J. In *Glycosignals in Cancer: Mechanisms of Malignant Phenotypes* (edited by Furukawa K and Fukuda M), Springer Japan, Tokyo, 2016, 111-124.
3. Unexpected occurrence of fetal hemophagocytic syndrome in a patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. Kondo Y, Kinoshita M, Yoshida T, Matoba H, Uehara T, Ikeyama M, Nakayama J, Yoshida K, Ikeda S-i. *Case Reports in Clinical Medicine* 2016, 5, 3, 77-84.
4. Chondroitin sulfate synthase 1 expression is associated with malignant potential of soft tissue sarcomas with myxoid substance. Momose T, Yoshimura Y, Harumiya S, Isobe K, Kito M, Fukushima M, Kato H, Nakayama J, *Human Pathology* 2016, 50, 15-23.
5. Axonal TDP-43 aggregates in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Onozato T, Nakahara A, Suzuki-Kouyama E, Hineno A, Yasude T, Nakamura T, Yahikozawa H, Watanabe M, Kayanuma K, Makishita H, Ohara S, Hashimoto T, Higuchi K, Sakai T, Asano K, Hashimoto T, Kanno H, Nakayama J, Oyanagi K. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2016, 42, 6, 561-572.
6. The ROS-generating oxidase Nox1 is required for epithelial restitution following colitis. Kato M, Marumo M, Nakayama J, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C, Kamata T. *Experimental Animals* 2016, 65, 3, 197-205.
7. Shinshu Brain Resource Net. (letter), Oyanagi K, Yamada M, Hineno A, Yahikozawa H, Ushiyama M, Miki J, Kanno H, Nakayama J, Makishita H, Inoue K, Ohara S, Hayashida K, Kayanuma K, Yamamoto K, Yasude T, Hashimoto T, Yoshida K, Ikeda S-i. *Neuropathology* 2016, 36, 6, 600-601.
8. Upregulated epidermal growth factor receptor expression following near-infrared irradiation simulating solar radiation in a three-dimensional reconstructed human corneal epithelial tissue culture model. Tanaka Y, Nakayama J. *Clinical Interventions in Aging* 2016, 11, 1027-1033.
9. High expression of ADAM10 predicts a poor prognosis for patients with glioblastoma. Kanaya K, Sakai K, Hongo K, Fukushima M, Kawakubo M, Nakayama J. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2017, 10, 618-624.
10. Upregulated expression of La ribonucleoprotein domain family member 6 and collagen type I gene following water-filtered broad-spectrum near-infrared irradiation in a 3-dimensional human epidermal tissue culture model as revealed by microarray analysis. Tanaka Y, Nakayama J. *Australas J Dermatol*, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 胃癌発生における腺粘液の役割 ―糖鎖科学からのアプローチ―. 口頭、中山 淳. 第 59 回 NPO 法人口腔科学会中部地方会, 塩尻市, 2016 年 9 月 11 日, 国内.
2. ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた免疫染色に有用なハイルマーニ菌特異抗体の樹立. ポスター, 川久保 雅友, 佐藤 佳子, 小村 仁美, 池山 環, 福島 万奈, 太田 浩良, 相良 淳二, 中山 淳. 第 57 回日本組織細胞化学会総会・学術集会, 三鷹市, 2016 年 9 月 3-1 日, 国内.
3. 腺粘液による胃癌の制御機構. 口頭、中山 淳. 第 24 回日本外科学会生涯教育セミナー, 岡谷市, 2016 年 6 月 5 日, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし