

がん微小環境を複合的に制御するナノ粒子プラットフォーム開発

伊藤雄介

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 がん免疫研究部門

【研究の背景】

免疫チェックポイント阻害剤やキメラ抗原受容体導入 T 細胞(CAR-T 細胞)などのがん免疫療法は、固形腫瘍において奏効率が低いのが現状であり、主な原因として腫瘍周囲の免疫抑制性の微小環境(TME)が挙げられる。骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)、制御性 T 細胞(Treg)、腫瘍関連マクロファージ(TAM)などの免疫抑制性細胞が腫瘍免疫応答を阻害するため、TME 内の免疫抑制シグナルの解除が重要である¹⁾。様々な因子が複合的に関与しているため、単一分子の修飾では限界があり、また複数の免疫制御因子を全身投与すると副作用のリスクが高まるため、腫瘍局所で作用し、複数のシグナルを同時に改変させるという新規の治療モダリティの開発が求められる。

【目 的】

我々の研究室では、免疫制御分子を複数同時に搭載するナノ粒子の技術を開発しており、本研究では、この技術を端緒として、腫瘍局所で複数のシグナルを同時に賦与し、TME を改変するナノ粒子の開発を目指した。IL-12 や IL-18 などのサイトカイン、免疫チェックポイント阻害抗体などを同時にナノ粒子に搭載することで、個別の抗体医薬・薬剤では得られない複合的な刺激を誘導し、多面的に TME を改変することを目的とした。

【方 法】

1) ナノ粒子への分子搭載

TME 形成に関わる分子として、マクロファージや NK 細胞の活性化、Treg の抑制など多面的な機能を有する IL12、IL18、免疫チェックポイント分子(PD1/PDL1、CTLA4)、免疫抑制性サイトカイン(TGF- β)などが知られている。これらの分子またはその阻害抗体を粒子表面に搭載し、*in vitro* での機能解析を行った。

2) *in vivo* での TME 改変ナノ粒子の治療効果の評価

免疫能が正常なマウスに大腸がん細胞株 CT26 を皮下投与するモデルを用いて、ナノ粒子投与による腫瘍増殖抑制能を検証した。同時に、腫瘍内に浸潤した免疫細胞を詳細に解析し、各々の細胞数や形質、活性化の有無を検証した。

【結 果】

1) ナノ粒子への分子搭載

初めにナノ粒子上に、CD19 に対する BiTE、共刺激分子(CD80、4-1BBL)に加えて、IL-12、IL-18 を搭載し、マウスの T 細胞に添加したところ、標的となる CD19 陽性腫瘍細胞と共培養した場合にのみ、特異的に IL-12 搭載ナノ粒子が T 細胞の増殖を促進した。また、IL-12、IL-18 とともに IFN γ 産生能を上昇させ、両者を同時に搭載することで相乗的に産生能が亢進した。

次に PDL1 抗体、CTLA4 抗体を搭載したところ、効果的に各標的分子に結合することを確認した。また、TGF- β 受容体を搭載したところ、培地中の TGF- β を捕捉し、培地内 TGF- β 濃度が低下した。

2) *in vivo* での TME 改変ナノ粒子の治療効果の評価

CT26 を皮下投与した免疫能が正常な Balb/c マウスに、BiTE と共刺激分子のみを搭載したナノ粒子 (WT-NP) と上記 5 種類の分子を追加搭載したナノ粒子 (TME-NP) を腫瘍内投与したところ、WT-NP 投与によって僅かに生存期間が延長した一方、TME-NP 投与によってさらに有意に腫瘍増殖抑制効果、生存延長効果を認めた。

また、腫瘍内に浸潤した免疫細胞の解析により、TME 改変ナノ粒子によって CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内浸潤が増加し、CD206 陽性腫瘍関連マクロファージの割合が減少した。

【考 察】

ナノ粒子上に、TME を改変する分子群を複数搭載することで、*in vivo* の実験系で、効果的に抗腫瘍効果を高められることを示した。このナノ粒子上には、任意の免疫制御因子を搭載させることが可能であるため、TME 改変因子、T 細胞活性化因子以外にも、NK 細胞、マクロファージ、樹状細胞など様々な免疫細胞の修飾が可能であり、多彩な応用が可能である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究によって、固形腫瘍に対するがん免疫療法の有効性を高めることが可能となり、従来免疫療法に抵抗性であった腫瘍に対しても効果を期待できる。今後、静脈内投与などの投与方法の検討、投与後の体内動態の解析、副作用の検証などを行っていく予定である。

【参考・引用文献】

1) Bejarano et al. *Cancer Discov.* 2021;11:933-959