

細胞性製剤の設計・創製と細胞療法への展開 Design and Creation of Cytomedicine for Application to Cell Therapy

岡田 直貴

京都薬科大学薬剤学教室

Naoki OKADA, Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University

生命体の基本単位である細胞は地球上で最もインテリジェントな粒子であり、細胞の持つ種々の機能や細胞間情報ネットワークを応用する細胞療法は、難治性疾患に対する次世代医療として大いに期待されている。細胞を医薬品化するためには、様々な分野の基盤技術を応用した創薬テクノロジー、すなわち「細胞性製剤」の設計・創製、に関する方法論の確立が不可欠である。本講演では、我々が進めている以下の3つのアプローチによる細胞療法の開発・改良について紹介する。

1) 細胞の DDS 機能 (センサー機能・薬物徐放機能) を基盤とする細胞療法の開発

生体内外の刺激に応答して生理活性物質を合成・分泌する細胞は、生理活性物質を薬物に見立てた場合、理想的な DDS 製剤素材であるといえる。しかし、生体に投与した機能性細胞が免疫系によって排除されると治療効果は望めない。我々は機能性細胞を高分子キャリアーに封入することで、DDS 機能を保持したまま免疫隔離できる細胞性製剤の開発に成功し、膵β細胞株を用いたマイクロカプセル型細胞性製剤が、血中グルコース濃度を感知するインスリン分泌製剤として有用であることを実証した。

2) 遺伝子導入による細胞への機能付与を基盤とする細胞療法の開発

生体内で最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞 (DC) をワクチン担体として用いた細胞免疫療法が、次世代の癌治療戦略として注目されている。本療法の検討課題は山積しているが、なかでも *in vitro* で培養した患者 DC に効率よく腫瘍関連抗原を導入する手法の開発は、効果的な腫瘍免疫を誘導するために重要である。我々は、 α_v -integrin に標的指向性を有する RGD ファイバーミュータントアデノウイルスベクター (AdRGD) を用いることで、世界に先駆けて、極めて効率の高い DC への遺伝子導入システムを構築することに成功した。さらに、AdRGD を用いて腫瘍関連抗原遺伝子を導入した DC のワクチン機能を解析したところ、従来型ベクターを適用した場合と比較して抗腫瘍効果を飛躍的に改善することが可能であった。また、AdRGD は DC への抗原遺伝子送達ばかりでなく、遺伝子修飾による DC ワクチンへの機能付与をも可能とするベクターシステムであることを示した。

3) 免疫細胞の体内動態制御 (Cell Delivery System) を基盤とする細胞療法の開発

DC 免疫療法における治療効果発現には、生体に投与した抗原導入 DC ワクチンが免疫応答誘導の場であるリンパ組織へと移行することが不可欠である。我々は、リンパ組織への遊走に不可欠なケモカインレセプター (CCR7) 遺伝子を DC に効率よく導入することで、リンパ組織集積性を増強した DC ワクチンの創製を試みた。CCR7 遺伝子を導入した DC をマウス腹部皮内に投与したところ、コントロール DC と比較して 5~10 倍高い所属リンパ節への集積が認められ、腫瘍関連抗原と CCR7 とを共導入した DC ワクチンを投与したマウスでは、抗原のみを導入した群と比較してより効果的な腫瘍増殖抑制と腫瘍特異的 T 細胞活性の誘導が達成された。

【謝辞】 本研究を遂行するにあたり御指導、御助言を賜りました神戸学院大学長 真弓忠範先生、大阪大学薬学研究科助教授 中川晋作先生、京都薬科大学教授 山本 昌先生、京都薬科大学助教授 藤田卓也先生に心より深謝いたします。また、多大なる御支援を賜りました共同研究者の先生方、ならびに御協力頂きました大学院生・学生諸氏に厚く御礼申し上げます。