

## 28N-am03

抗原内包 $\gamma$ -PGAナノ粒子の免疫誘導機構と安全性に関する検討

○松尾 圭祐<sup>1,2</sup>, 吉川 友章<sup>1</sup>, 萱室 裕之<sup>1,2</sup>, 松尾 一彦<sup>1,2</sup>, 赤木 隆美<sup>2,3</sup>,  
明石 満<sup>2,3</sup>, 向 洋平<sup>1,2</sup>, 吉岡 靖雄<sup>1,4</sup>, 岡田 直貴<sup>1,2</sup>, 中川 晋作<sup>1,2,4</sup> (¹阪大院薬,  
²CREST, ³阪大院工, ⁴阪大MEIセンター)

**【背景・目的】** これまでに我々は、両親媒化ポリ $\gamma$ -グルタミン酸ナノ粒子 ( $\gamma$ -PGA NP) が癌免疫療法における優れた抗原送達キャリアーであることを報告してきた。この $\gamma$ -PGA NP の癌ワクチンキャリアーとしての実用化に向けては、免疫誘導機構のより詳細な解明と安全性評価が喫緊の課題である。そこで今回は、樹状細胞 (DC) に取り込まれた抗原内包 $\gamma$ -PGA NP の細胞内挙動解析、抗原内包 $\gamma$ -PGA NP 投与マウスにおけるリンパ球機能解析、および $\gamma$ -PGA NP の大量静脈内投与による急性毒性試験を行った。

**【方法】** 蛍光標識した抗原内包 $\gamma$ -PGA NP を培養 DC に添加し、細胞内における $\gamma$ -PGA NP および内包抗原の挙動を蛍光顕微鏡下で経時的に観察した。また、抗原内包 $\gamma$ -PGA NP を皮下投与したマウスにおいて、*in vivo* depletion analysis、NK assay、およびFCMによるリンパ球サブセット解析を行い、免疫応答に寄与するエフェクター細胞の同定を試みた。さらに、1 mg あるいは 10 mg の $\gamma$ -PGA NP をマウスに尾静脈内投与し、生存率および行動異常をモニタリングするとともに、血清生化学的・病理組織学的検査を実施した。

**【結果・考察】** DC に取り込まれた抗原内包 $\gamma$ -PGA NP は、初期エンドソームから脱出し、細胞質中で内包抗原を放出することが判明した。また、抗原内包 $\gamma$ -PGA NP により誘導される抗腫瘍効果には CD8<sup>+</sup>細胞および asialoGM1<sup>+</sup>細胞の存在が必須であり、NK assay およびリンパ球サブセット解析から、CD8<sup>+</sup>asialoGM1<sup>+</sup> CTL が主要エフェクター細胞であることが示唆された。これらの結果は、 $\gamma$ -PGA NP が DC における抗原のクロスプレゼンテーションを促進し、抗原特異的 CTL の活性化に基づく免疫応答を効率よく誘導できることを裏付けている。一方、高用量 $\gamma$ -PGA NP を全身投与したマウスに死亡例や行動異常は全く認められず、顕著な血清生化学的・病理組織学的異常も観察されなかった。したがって、 $\gamma$ -PGA NP は有効性のみならず安全性にも優れた癌ワクチンキャリアーである。