

22P-pm09S

免疫賦活化核酸搭載脂質ナノ粒子による抗腫瘍メカニズム解析

○宗像 理紗¹, 小俣 大樹¹, 谷本 佳彦², 長谷田 泰成², 小山 正平³, 吉岡 靖雄^{2,4}, 岡田 欣晃⁴, 丸山 一雄¹, 青枝 大貴², 鈴木 亮¹ (¹帝京大薬, ²阪大微研, ³阪大院医, ⁴阪大院薬)

【目的】D35 は、Toll 様受容体 9 のリガンドであり、形質細胞様樹状細胞 (pDC) を活性化することで、細胞性免疫を中心とした抗腫瘍免疫の賦活化が期待されている。これまでに我々は、脂質ナノ粒子化した D35 (D35-LNP) を、担がんマウスに静脈内投与することで抗腫瘍効果を得た。そこで本研究では、D35-LNP の抗腫瘍メカニズム解析と安全性について評価した。

【方法】マウス大腸がん細胞 (MC38) を皮内移植したマウスに、抗アジアロ GM1、抗 CD4 または、抗 CD8 抗体を投与し、NK 細胞、CD4⁺ または、CD8⁺ T 細胞を除去した。これらのマウスに D35-LNP を静脈内投与し、腫瘍体積を指標に抗腫瘍効果の評価した。さらに、D35-LNP を静脈内投与したマウスの血中 AST・ALT 値と肝組織切片の検鏡の結果から、肝臓障害性を評価した。

【結果】CD4⁺ T 細胞を除去したマウスでは D35-LNP の抗腫瘍効果に変化は認められなかった。一方、NK 細胞または CD8⁺ T 細胞を除去したマウスでは、D35-LNP の抗腫瘍効果が消失した。さらに、D35-LNP 投与による、血中 AST・ALT 値の上昇は認められず、組織切片の検鏡においても著しい変化は認められなかった。

【考察】D35-LNP の抗腫瘍効果に、NK 細胞と CD8⁺ T 細胞が関与していることが示唆された。一方、血中 AST・ALT 値や組織切片の検鏡結果から、D35-LNP 投与による肝臓障害は確認されなかった。以上より、D35-LNP は細胞性免疫を誘導できる安全性の高い抗腫瘍免疫賦活化製剤になるものと期待される。

【謝辞】本研究の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の次世代がん医療創生研究事業の支援によって行われた。