

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研 究 テーマ	好中球ヒッチハイク脂質ナノ粒子を用いた新規がん細胞療法の開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬・医薬生命化学・助教	氏名	疋田 智也
	研究協力者	所属・職名	薬・医薬生命化学・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬・医薬生命化学・准教授	氏名	小出 裕之
		所属・職名	薬・医薬生命化学・講師	氏名	米澤 正
	発 表 者	所属・職名	薬・医薬生命化学・助教	氏名	疋田 智也

講演題目
好中球ヒッチハイク脂質ナノ粒子を用いた新規がん細胞療法の開発
研究の目的、成果及び今後の展望
【研究の目的】 IL-12 は、NK 細胞の活性化やナイーブ T 細胞からエフェクター T 細胞への分化誘導を介して劇的な抗腫瘍効果を示すことから、次世代のがん免疫療法において極めて有望な分子である。しかし、IL-12 の全身投与はサイトカインストームや重篤な肝毒性といった致死的な副作用を引き起こすため、その臨床応用には腫瘍組織への極めて高い選択的送達が不可欠となっている。既存の薬物送達キャリア（DDS）の多くは肝臓への非特異的な集積を回避できず、十分な治療窓を確保することが困難であった。本研究では、炎症部位や骨髄へ自発的に遊走する性質を持つ「好中球」を細胞キャリアとして利用し、IL-12 mRNA を安全かつ特異的に標的組織へ届ける「細胞 DDS」の構築を目的とした。 【研究の成果】 独自開発した pH 応答性脂質 Dipeptide lipid (DPL) を基盤とし、中性電荷を示す 300-500 nm サイズの PEG 修飾 LNP が高い好中球への搭載性、及び、高い標的細胞でのタンパク質発現能を示すことを見出した (Neutrophil-hitchhiking lipid nanoparticle: NH-LNP)。本粒子を用いた B16F10 担癌マウスでの検証では、期待したほどの腫瘍集積が得られなかったが、全身動態解析から肺、特に骨組織に対して極めて高い指向性を示すことを発見した。体内から好中球を除去したマウスモデルでは NH-LNP の骨への集積が有意に減少したことから、本システムの骨指向性が好中球へのヒッチハイクに起因することが示唆された。さらに、肝臓への物理的な集積は認められるものの、肝細胞内でのタンパク質発現は極めて限定的であるという、安全性における優位性を見出した。LNP 表面のプロテインコロナの違い (ApoE の結合低下と特異的タンパク質の吸着) が検出されたことから、この集積と発現の乖離は、肝実質細胞ではなくクッパー細胞等の非実質細胞に選択的に取り込まれたために生じたものと考えている。また、新たに 4T1 乳がん細胞を用いた骨転移モデルの確立を行い、NH-LNP による治療・安全性評価基盤を整備した。 【今後の展望】 今後は、確立した 4T1 骨転移モデルに対し、IL-12 mRNA 内封 NH-LNP を搭載した好中球のがん治療効果、副作用及び治療に伴う腫瘍内微小環境変化を解析し、本細胞療法の有効性及び安全性を評価する。生体イメージングによる骨腫瘍の増殖抑制効果の検証に加え、肝機能検査等を通じて肝発現回避による安全性の優位性を実証する。特に、プロテインコロナの違いが肝臓内のどの細胞分画への取り込みを規定しているかを解析し、肝毒性回避の分子基盤を明らかにする。また、FACS による NK, CD4+, CD8+T 細胞数の測定を実施し、IL-12 mRNA 送達による治療効果を総合的に評価する。