

【目的】 エクソソームは核酸やタンパク質を内包する粒子径 100 nm 程度の脂質膜小胞であり、内包物を遠隔の細胞に送達する内因性輸送担体であることから、近年エクソソームを利用した治療薬、あるいはドラッグキャリアとしての利用が期待されている。その実現に向けて解決すべき重要な課題の一つとしてエクソソームの体内動態特性の把握とその制御に基づく疾患治療法の開発が挙げられる。研究代表者はこれまでにエクソソームがマクロファージをはじめとした抗原提示細胞 (APC) に取り込まれやすいという性質に着目し、癌抗原を内包する癌細胞由来エクソソームを利用した癌ワクチン療法の開発に取り組み、エクソソームに免疫賦活剤である CpG DNA を搭載した CpG エクソソームが抗腫瘍免疫誘導に有用であることを見出した。一方でその過程において、腫瘍組織に局所投与後のエクソソームの動態を解析したところ、標的である APC 以外への取込みが明らかとなった。抗原特異的免疫反応を誘導するためには、APC への送達が重要である。ナノ粒子はサイズ増大に伴い、APC に取り込まれやすくなる一方で、他細胞には取り込まれにくくなる。そこで、エクソソームが APC へと細胞選択的に送達されるよう、サイズ増大を目的として CpG エクソソームを DNA の相補鎖形成能で連結した CpG エクソソーム会合体を調製し、会合体化による抗腫瘍免疫誘導の増強について評価した。

【方法】 エクソソーム会合体の形成は透過型電子顕微鏡観察により確認した。培養細胞系にて、APC ならびに非 APC による取込みを、FACS 法により確認した。担癌モデルマウスを用いて、エクソソームならびにエクソソーム会合体投与後の抗腫瘍免疫誘導ならびに抗腫瘍効果を評価した。

【結果】 平均粒子径 1~10 μm 程度のエクソソーム会合体の形成を確認した。エクソソーム会合体はエクソソームと比べて APC への取り込みが 2 倍程度増大した一方で、癌細胞への取り込みは半分程度に減少した。担癌モデルマウスを用いた治療実験では、エクソソーム会合体はエクソソームに比較して有意に腫瘍の成長を遅延させた。

DNA 会合体形成による細胞取り込み特性の制御のイメージ図

