

**【目的】** 免疫チェックポイント阻害剤である programmed cell death 1 (PD-1) 抗体が有効な患者は全体の 20~30% であり、残りの患者に対する有効性を向上させることが焦点となっている。この治療効果の違いには、腫瘍関連微小環境の免疫ステータスの違いが大きく関連している。免疫細胞が腫瘍内に浸潤しているがブレーキがかかっている腫瘍 (hot tumor) と免疫細胞の活性化が起こっていないあるいは免疫細胞が腫瘍内に浸潤できない腫瘍 (cold tumor) の 2 つに大別され、PD-1 抗体などは hot tumor に対して有効性を示す。70~80% の PD-1 抗体療法抵抗性の患者のがんの多くは cold tumor であり、cold tumor から hot tumor へ改善することが重要である。非常に複雑な機構により cold tumor が形成されているが、その機構の 1 つに腫瘍血管内皮細胞 (TEC : tumor endothelial cell) による免疫細胞の腫瘍組織への浸潤抑制がある。TEC 表面には、免疫細胞の腫瘍組織への浸潤を阻害する分子が発現していることが知られている。一方で、TEC はがん免疫応答の活性化に関与しているという報告もある。それ故、TEC の機能を制御することで cold tumor を hot tumor に変えるだけでなく、がん免疫応答のさらなる増強も期待できる。本研究では、ナノバイオテクノロジーを駆使したキャリア型 Drug Delivery System (ナノ DDS) を基盤技術とし、TEC 標的化能と先述した負の機能の阻害と正の機能の促進を同時に実現するナノ DDS を創製することを目的とした。

**【方法】** TEC 株を用いたナノ DDS の取り込み評価をフローサイトメトリーにより行った。続いて、TEC に発現する免疫細胞の浸潤抑制分子の発現が認められる cold tumor モデルの選定を行った。さらに、TEC 株および担がんマウスを用いた標的遺伝子のノックダウン評価に基づいたナノ DDS の最適化を行った。最適化したナノ DDS を担がんマウスへと投与し、抗腫瘍活性を評価した。

**【結果】** PD-1 抗体投与による抗腫瘍活性評価と腫瘍組織の遺伝子発現解析の結果、腫瘍モデルとして、マウス直腸がん細胞 CT26 を移植したマウスを選択した。TEC 標的化ナノ DDS として、cyclic RGD (cRGD) ペプチドを修飾した脂質ナノ粒子 (lipid nanoparticle : LNP) を構築し、TEC 株に対する取り込みを評価した結果、cRGD ペプチド修飾 LNP (cRGD-LNP) は未修飾の LNP と比較して、飛躍的に細胞への取り込みが増加した。続いて、cRGD-LNP の最適化を行うことで、TEC における標的遺伝子を効率的にノックダウンすることに成功した。さらに、CT26 担がんマウスに対して最適化 cRGD-LNP を投与した結果、コントロール群と比較して高い抗腫瘍活性を示した。以上のことから、TEC の機能を遺伝子レベルで制御可能なナノ DDS の構築に成功した。

#### TEC 標的型ナノ DDS によるがん免疫療法戦略

