

大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会、大阪府庁薬業記者会、本町記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ)

工学×理学

2022年1月26日  
大阪府立大学

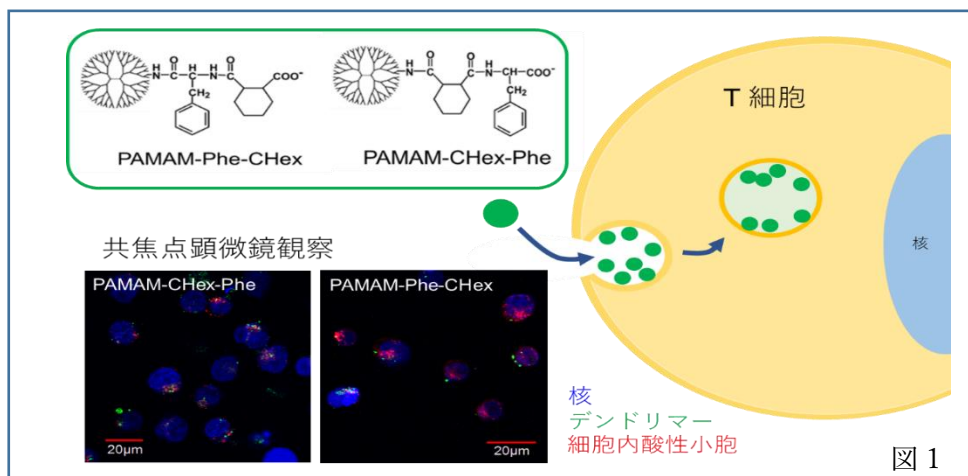
第4のがん治療法 免疫療法の新技术

## T細胞内部へのデリバリーに成功！ ～ dendrimer を用いた pH 応答性デリバリーシステム～

### ＜本研究成果のポイント＞

- ▷ dendrimer の末端に疎水性アミノ酸であるフェニルアラニンを集積させることで、T細胞を含む免疫細胞の内部へのデリバリーに成功。
- ▷ 弱酸性条件ではT細胞への取り込みが亢進することが判明。がん細胞の周辺は弱酸性条件になっているため、がん細胞の周囲にあるT細胞に効果的にデリバリーできる可能性が示された。
- ▷ T細胞内部へのデリバリーが可能となり、がん免疫療法の治療効果の向上に大きく貢献すると期待。

大阪府立大学（学長：辰巳砂 昌弘）大学院 工学研究科 児島 千恵准教授、松本 章一教授および理学系研究科 藤井 郁雄教授、中瀬 生彦教授らの研究グループは、樹状構造をもつ単分子ナノ粒子である dendrimer の表面に疎水性アミノ酸のフェニルアラニンを集積させることで、既存技術では難しかった免疫細胞（T細胞（注1））の細胞内へのデリバリーに成功しました（図1）。これまで、がん免疫療法において重要な役割を果たすT細胞へのデリバリーは困難でしたが、T細胞の内部への効果的なデリバリーを可能とする本技術は、がん免疫療法の治療効果の向上につながる新技术として期待されます。



### ＜研究者からのコメント＞



本研究は、本学創業科学研究所における共同研究の一環として実施しました。今後も、工学、理学の垣根を越えて、部局横断的に創業科学研究を推進していきたいと考えています。

児島准教授、藤井教授、中瀬教授

## <研究概要>

がん免疫療法は第4のがん治療法であり、患者がもつ免疫システムを利用してがんを攻撃する治療法です。本治療法では長期間にわたって高い治療効果が発現しますが、奏効率が低いことが問題となっており、これを改良するための様々な研究が進められています。本治療法では様々な免疫細胞が作用しますが、最も重要な役割を果たしているT細胞の内部に効果的にデリバリーする技術はありませんでした。研究グループでは、樹状高分子である dendritic polymer の末端に疎水性アミノ酸であるフェニルアラニンを集積させることで、T細胞を含む免疫細胞の内部へのデリバリーに成功しました。さらに、この dendritic polymer の末端に存在するカルボキシ基によって弱酸性領域でT細胞への取り込みが亢進することを明らかにしました。このデリバリーシステムを利用することでT細胞内部へのデリバリーが可能となり、がん免疫療法の治療効果の向上に大きく貢献すると期待されます。

## <研究背景>

がんは日本の死因の第一位であり、外科療法、化学療法、放射線療法に次ぐ第4の治療法としてがん免疫療法が注目されています。本治療法では、末期がんの患者で劇的な回復が見られたり、治療効果が長期間にわたって継続したりするという特長がある一方で、その低い奏効率が問題となっており治療効率の向上が求められています。がん免疫では、がんを攻撃するように免疫細胞を教育、活性化することが必要です。様々な免疫細胞が関与していますが、T細胞が中心的な役割を果たしていると言われていています。しかし、非貪食細胞であるT細胞の細胞内デリバリーが難しいため、現在は、樹状細胞やマクロファージなど他の免疫細胞を介した間接的なT細胞の活性制御や、T細胞の表面分子の機能の制御によってがん免疫療法が行われています。

## <研究内容>

児島准教授の研究グループでは、樹状高分子である dendritic polymer (注2)の末端に様々な分子を修飾することで機能性単分子ナノ粒子を作製し、薬物運搬体として利用することを目指した研究を行ってきました。そして、これまでの研究で、疎水性アミノ酸であるフェニルアラニン(Phe)を導入したカルボキシ末端 dendritic polymer は pH・温度応答性を示すこと、そして、リンパ節内のT細胞にデリバリーできる可能性を示していました。本研究では、児島准教授らの研究グループと藤井 郁雄教授らの研究グループ、中瀬 生彦教授の研究グループとの共同研究により、疎水性のカルボキシ末端 dendritic polymer の構造とT細胞への取り込みとの相関関係について調べ、Pheなどの疎水性分子の導入がT細胞への取り込みに重要であることを示しました。また、共焦点レーザー顕微鏡(注3)による観察でT細胞の内部に取り込まれていることを確認するとともに、キラーT細胞やヘルパーT細胞などのT細胞のそれぞれのサブセットにも取り込まれることを明らかにしました。さらに、弱酸性条件ではT細胞への取り込みが亢進することもわかりました。これは、がん細胞の周辺は弱酸性条件になっているため、がん細胞の周囲にあるT細胞に効果的にデリバリーできる可能性を示すものです。

## <社会的意義、今後の予定>

既存技術では、T細胞の内部に効果的にデリバリーできる技術はありませんでしたが、研究グループが開発した dendritic polymer を用いることで、T細胞の内部に効果的にデリバリーできます。本 dendritic polymer を用いて様々な薬物・生理活性物質をT細胞の内部に直接デリバリーすることで、がん免疫誘導を効果的に誘導でき、治療効率の向上が期待されます。また、T細胞はがん免疫療法だけでなくアレルギーなどの様々な免疫疾患や感染症における免疫反応にも深く関与しているため、研究グループが開発したT細胞へのデリバリーシステムは、がん以外の様々な疾患の治療にも展開することができます。今後は、この dendritic polymer のT細胞への取り込みメカニズムを明らかにするとともに、様々な薬物・生理活性物質(核酸、ペプチドなど)をT細胞にデリバリーして、様々な疾患の免疫反応の制御システムを構築していきたいと考えています。

## <発表雑誌>

本研究成果は、Royal Society of Chemistry 社が刊行するバイオ材料の専門誌である「Journal of Materials Chemistry B」に2021年12月7日付でオンライン版として先行公開されました。また同誌の表紙に選出されました。

### <雑誌名>

Journal of Materials Chemistry B

### <論文タイトル>

Carboxy-terminal dendrimers with phenylalanine for a pH-sensitive delivery system into immune cells including T cells

### <著者>

Hiroya Shiba, Misaki Nishio, Mei Sawada, Mamiko Tamaki, Masataka Michigami, Shinya Nakai, Ikuhiko Nakase, Ikuo Fujii, Akikazu Matsumoto, Chie Kojima

### <DOI 番号>

DOI:10.1039/D1TB01980E

## <SDGs 達成への貢献>

大阪府立大学は研究・教育活動を通じて SDGs17 の目標への貢献および地球全体の持続可能な発展に貢献しています。

本研究は SDGs17 の目標のうち、「3：すべての人に健康と福祉を」、「9：産業と技術革新の基盤をつくろう」に貢献しています。



## <研究助成資金等>

本研究の一部は、科学研究費助成事業（科研費）新学術領域「水圏機能材料」（領域代表：加藤隆史、東京大学、教授）（20H05232）からの支援を受けて行われました。

## <用語解説>

（注1）T細胞：

リンパ球の1つ。がん免疫療法では、リンパ節内で活性化、教育されて腫瘍組織に移動する。T細胞は様々な機能をもつサブセットに分類され、がん細胞を攻撃するキラーT細胞、免疫反応を促進するヘルパー細胞、さらに、免疫システムによる攻撃を抑制する制御性T細胞などがある。

（注2） dendrimer：

樹状構造をもつ合成高分子。粒径や分子構造を精密に制御することができる上、末端にある多数の反応性官能基や内部空間を利用して様々な物質（薬物・生理活性物質やイメージングプローブ、刺激応答性部位）などを付与することができる。10nm程度の粒径をもつ多機能性単分子ナノ粒子として利用することができる。

（注3）共焦点レーザー顕微鏡：

高解像度で細胞を3次的に観察することができる顕微鏡

## <参考 URL 等>

工学研究科物質・化学系専攻 応用化学分野 合成高分子化学研究グループ（松本章一研究室）Web サイト  
<http://www.chem.osakafu-u.ac.jp/ohka/ohka7/>

理学系研究科 藤井郁雄研究室 Web サイト  
<http://www.b.s.osakafu-u.ac.jp/~fujii/>

理学系研究科 生物科学専攻 細胞機能制御化学研究室（中瀬研究室）Web サイト  
<http://nakaselab.com/>

これまでの研究成果を記載した論文 1  
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/ra/c8ra05381b>

これまでの研究成果を記載した論文 2  
<https://www.mdpi.com/2073-4360/12/7/1474>

### 【研究内容に関するお問合せ】

大阪府立大学大学院 工学研究科  
准教授 児島 千恵（こじま ちえ）  
TEL：072-254-8190  
E-mail：kojima [at] chem.osakafu-u.ac.jp  
[at] の部分を@と変えてください。

### 【ご取材に関するお問合せ】

大阪府立大学 広報課  
担当：荒岸 奈緒子  
TEL：072-254-9103  
E-mail：opu-koho [at] ao.osakafu-u.ac.jp  
[at] の部分を@と変えてください。