

2025年1月28日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

細胞膜小胞による新しいがん免疫療法製剤を開発

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所がん免疫研究部門の籠谷勇紀教授、伊藤雄介専任講師らの研究グループは、東京大学大学院・太田誠一准教授、愛知県がんセンター・小根山千歳腫瘍制御学分野長らとの共同研究により、がんに対する新しい治療法として、免疫細胞を活性化させてがんを攻撃させるナノ粒子サイズの細胞膜小胞の開発に成功しました。

体内の免疫系の作用をがん治療に応用するがん免疫療法の研究開発が盛んに進められており、特にT細胞に攻撃を担わせる免疫チェックポイント分子に対する阻害剤、二重特異性抗体など複数の医薬品が既に使われています。しかし多くの場合は一時的に治療効果は見られますが、再発が起こります。通常、T細胞の活性化には複数の分子が関与しており、単一の薬剤で最適な活性化を行うことは難しいと考えられています。

本研究ではT細胞の活性化に関わる複数の分子を表面に搭載した細胞を準備して、その細胞膜を単離することで100-150 nm程度のサイズの細胞膜小胞を作製し、これを投与することで生体内のT細胞のがんを攻撃させられることを基礎研究で示しました。本研究成果は、2025年1月27日(米国東部時間)に、米国がん免疫療法学会誌 *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

体の中にある免疫細胞を利用してがんの治療を行う「がん免疫療法」が新しい治療法として期待されており、既に複数の製剤が再発・難治性のがん治療に用いられています。特に免疫細胞の1つであるT細胞を活性化させて、がん細胞を攻撃させるメカニズムが主に知られています。代表的な医薬品として、T細胞の活性化を抑える役割を果たすPD-1などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤、細胞の特定の目印を認識してT細胞を活性化させるT細胞受容体を人工的に活性化させる、二重特異性抗体などが挙げられます。

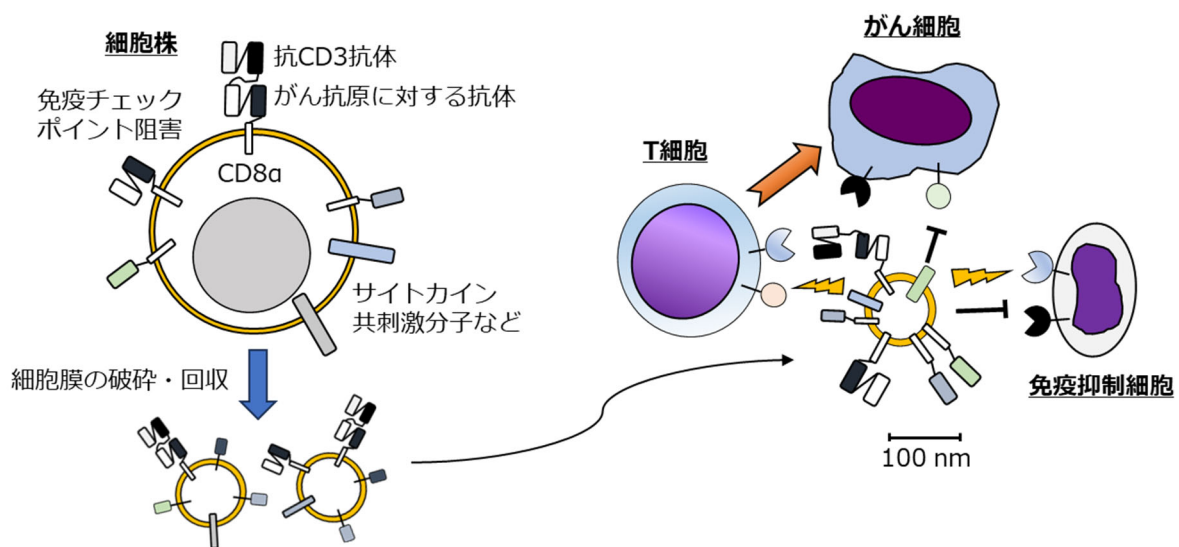
しかし一時的に治療効果が見られた場合にも、がん細胞を完全に消滅させることは難しく、体内に残ったがん細胞が再び増殖することで再発が起こります。上記の薬剤は免疫チェックポイント分子、T細胞受容体など、「ある特定の/単一の活性化シグナルを送ることによってT細胞の活性化を誘導します。T細胞の働きを十分に引き出すには様々な分子を介した複数の活性化シグナルを同時に送ることが重要であることがわかっており、単一の薬剤では最適な活性化を行うことは難しいのが現状です。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、T細胞の活性化に関わる複数の分子を搭載する場として、細胞膜を活用しま

した。あらかじめ体外で無限に増殖させられる血液細胞由来の細胞株に、二重特異性抗体、免疫チェックポイント分子の阻害剤に加えて、T細胞の活性化に関わる共刺激分子やサイトカインなどを安定的に細胞膜の表面に発現させました。その後、この細胞株を機械的に破碎することで、これらの分子が埋め込まれた細胞膜の断片が得られます（図1）。

この膜断片は液中で超音波をあてることで、自律的に100-150 nm程度のサイズ、すなわち細胞の1/100程度の大きさの細胞膜小胞（注1）を形成し、あらかじめ搭載していたT細胞活性化分子も保持できることがわかりました。得られた細胞膜小胞をT細胞とがん細胞を混ぜた状態で加えると、T細胞から特定のがん抗原（注2）を持っている細胞のみに強い攻撃反応が起こることがわかりました。さらに、生体内のがん治療モデルにおいても、高い治療効果を示しました。今後は効率性、安全性、規格性の点でさらに製造方法を洗練化していくことで、新しいがん免疫療法製剤としてがん治療に応用できることが期待されます。



【図1】体内のT細胞に複数の活性化シグナルを同時に送り、がん細胞への攻撃を誘導する細胞由来の膜小胞を開発。

3. 特記事項

本研究は、主に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業多発性骨髄腫の免疫抑制環境を排除しながら抗腫瘍免疫応答を誘導できる新規ナノ粒子の開発の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：Plasma membrane-coated nanoparticles and membrane vesicles to orchestrate multimodal antitumor immunity

タイトル和訳：多彩な抗腫瘍免疫応答を誘導する細胞膜由来ナノ粒子・細胞膜小胞の開発

著者名：伊藤 雄介、粕谷 仁美、片岡 美怜、中村 乃理子、吉川 聡明、中島 貴裕、張 皓淞、李 煬、松川 哲也、井上 聡、小根山 千歳、太田 誠一、籠谷 勇紀

掲載誌：Journal for Immunotherapy of Cancer

DOI：10.1136/jitc-2024-010005

【用語解説】

- (注1) 細胞を外周から保護している細胞膜から形成される小さな構造物を指します。細胞同士の情報伝達や、廃棄物の放出などで生理的にも作られますが、本研究では細胞膜を破砕することで人工的に細胞膜由来の小胞を製造しました。
- (注2) がん細胞が持つ特定の分子で、免疫系がそれを認識することで、がん細胞を標的にすることができます。通常、正常細胞には発現しない、または低いレベルでのみ発現している分子を指し、がん抗原を標的とすることで、がん細胞のみを特異的に攻撃することができます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所がん免疫研究部門

教授 籠谷 勇紀 (かごや ゆうき)

TEL : 03-5843-6176 FAX : 03-5843-6177 E-mail : ykagoya@keio.jp

<https://tumorimmunol.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・岸

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>