

**研究助成 2023 – がん領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	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
<b>氏 名</b>	伊藤 雄介
<b>研 究 テ ー マ</b>	固形腫瘍内の免疫抑制環境を打破するナノテクノロジーの開発
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。                  （図表、写真等の貼付を含む）</li> </ul>	
<p><b>【研究目的】</b></p> <p>固形腫瘍に対するがん免疫療法の効果を高めるには、固形腫瘍が周囲に形成する腫瘍微小環境 (tumor microenvironment: TME) に起因する免疫抑制シグナルの解除が重要である。我々の研究室では、これまでに免疫制御分子を複数同時に搭載するナノ粒子の技術を開発しており、本研究ではこの技術を用いて、腫瘍局所で複数のシグナルを同時に賦与し、TME を改変するナノ粒子の開発を目指した。T 細胞を活性化させる二重特異性抗体に加えて、IL-12 や IL-18 などのサイトカイン、免疫チェックポイント阻害抗体などを同時にナノ粒子に搭載することで、個別の抗体医薬・薬剤では得られない複合的な刺激を誘導し、多面的に TME を改変し、T 細胞の抗腫瘍活性を増強することを目的とした。</p> <p><b>【研究成果】</b></p> <p><u>1) ナノ粒子への分子搭載</u></p> <p>TME 改変分子として、マクロファージや NK 細胞の活性化、Treg の抑制など多面的な機能を有する IL12、IL18、免疫チェックポイント分子 (PD1/PDL1、CTLA4)、免疫抑制性サイトカイン (TGF-β) に着目し、これらの分子またはその阻害抗体をナノ粒子表面に搭載し、<i>in vitro</i> での機能解析を行った。IL-12、IL-18 を搭載し、マウスの T 細胞の活性化を評価したところ、両者ともに IFNγ 産生能を上昇させた。次に PDL1 抗体、CTLA4 抗体を搭載したところ、効果的に標的分子に結合し、シグナルを遮断することを確認した。また、TGF-β 受容体を搭載したところ、培地中の TGF-β を捕捉し、培地内 TGF-β 濃度が低下した。</p> <p><u>2) <i>in vivo</i> での TME 改変ナノ粒子の治療効果の評価</u></p> <p>CD19 を遺伝子導入した CT26 を皮下投与した Balb/c マウスに、CD3/CD19 に対する二重特異性抗体と上記 5 種類の分子を搭載したナノ粒子を腫瘍内あるいは静脈内投与したところ、有意に腫瘍増殖を抑制した。また、腫瘍内に浸潤した免疫細胞の解析により、ナノ粒子によって CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内浸潤が増加し、Arg1 陰性/iNOS 陽性の M1 type マクロファージの割合が増加した。</p> <p><b>【考察】</b></p> <p>TME を改変する分子群を複数搭載することで、<i>in vivo</i> の実験系で、効果的に免疫抑制性の微小環境を改変し、抗腫瘍効果を高めることが出来た。これにより、従来の免疫療法が効きにくい固形腫瘍に対する治療効果を高めることが可能となる。</p>	

## 研究助成 2023 – がん領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	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
氏 名	伊藤 雄介
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	<u>Ito Y</u> , Kasuya H, Kataoka M, Nakamura N, Yoshikawa T, Nakashima T, Zhang H, Li Y, Matsukawa T, Inoue S, Oneyama C, Ohta S, Kagoya Y. Plasma membrane-coated nanoparticles and membrane vesicles to orchestrate multimodal antitumor immunity, <i>J Immunother Cancer</i> . 13:e010005, 2025.査読有
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024/11	39 <sup>th</sup> Society for Immunotherapy of Cancer Annual Meeting <b>Yusuke Ito</b> , Seiichi Ohta, Yuki Kagoya. Genetically engineered cell-derived membrane vesicles induce multifaceted anti-tumor immunity.
2	2024/7	第 28 回日本がん免疫学会総会 <b>Yusuke Ito</b> , Seiichi Ohta, Yuki Kagoya. 多面的な抗腫瘍免疫を誘導する細胞由来人工膜小胞によるがん免疫療法の開発
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		