

T細胞依存性の獲得免疫応答の開始/増幅,さらには自然免疫応答の制御をも含めた免疫監視機構の司令塔として機能しているプロフェッショナル抗原提示細胞である。近年,DCの単離・培養技術が確立され,そのDCに腫瘍関連抗原(tumor-associated antigen; TAA)遺伝子やタンパク質を導入することで,効果的な腫瘍免疫誘導を達成しようとするさまざまなDCワクチン療法が試みられている。われわれもDCに効率よく遺伝子導入できるアデノウイルスベクターを用いて効果的なDCワクチン療法の確立を目指している<sup>5-7)</sup>。一般的にTAAが導入されたDCは,成熟し細胞表面にMHC分子と

ともにその抗原情報を提示する。DCワクチン療法では,このDCを「薬物」として投与する(図1)。投与されたDCは,輸入リンパ管や血管を介して最寄りのリンパ組織へと遊走する。そしてリンパ組織に到達した成熟DCが,抗原特異的にnaive T細胞を感作・活性化することにより,T細胞依存性の初期免疫応答を惹起する。すなわちDCワクチン療法は,*in vitro*でTAAを導入したDCを「薬物」として捉え,その「生きた薬物」を生体に投与することによって,DC支配下の一連の免疫応答を効果的に活性化し,最終的にTAA特異的エフェクター細胞による癌細胞の排除を目指すものである。しかしながら,このDCワクチン療法では,投与したDCの大半が細胞死(アポトーシス)を引き起こすため,生体内における生存率が乏しく,結果として標的組織である所属リンパ節へ遊走するDCは投与したうちの1%以下である。そのため,免疫エフェクター細胞の十分な感作・活性化という薬効発現が制限されてしまうという問題が生じている<sup>8,9)</sup>。そこで効果的な免疫誘導という薬効を発現させるために,少しでも多くの「生きた薬物」としてのDCを投与しようとする考えがある。しかしこれは,一般医薬品に置き換えて考えると,薬物の生体内安定性および標的組織指向性が乏しいために,それら問題点を改善しようとするのではなく,ただ単に不安定なまま,あるいは体内動態を改善しないまま大量投与しようとしていることと同じである。われわれは,DCに抗アポトーシス活性を有するBcl遺伝子を導入し,「生きた薬物」であるDCの生体内での生存性/安定性を高めることにより,高いワクチン活性を得ることに成功している。また,リン

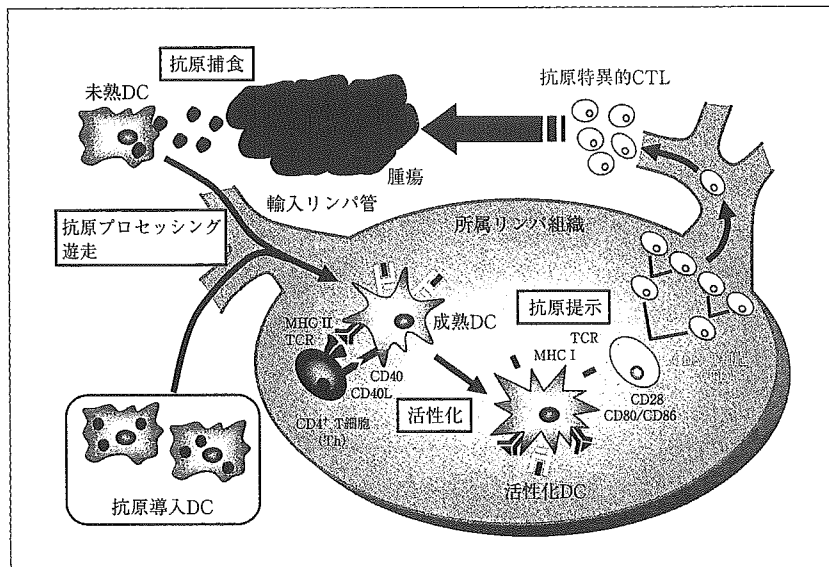


図1 樹状細胞(DC)の免疫学的機能とDC癌免疫療法

パ組織への遊走を担うケモカインレセプターをDCに高発現させることにより,リンパ組織への移行率/標的指向性が上昇し,結果として免疫誘導能を増強させることにも成功している<sup>10)</sup>。これらの結果は,生きた薬物としての細胞に,生体内安定性および標的組織指向性を付与する広義のDDSの概念,すなわち,細胞送達システム(Cell Delivery System)を導入することで,一般薬と同様に効果増強を達成できることを示した例である。

また,癌免疫療法において癌細胞の排除に中心的な役割を果たすのは,細胞傷害性T細胞やナチュラルキラー細胞,マクロファージ等の癌細胞傷害性免疫担当細胞群である。これら免疫系の細胞がバランスよく活性化され,抗腫瘍活性を獲得したうえで,腫瘍組織へ浸潤することにより,強い抗腫瘍効果が誘導されることになる。したがって,サイトカイン等により免疫系細胞群を活性化させ,抗腫瘍効果を得ようとする癌免疫療法においては,「投与する免疫賦活化剤をいかにしてこれらの細胞に効率よく作用させるか」を目指したDDS研究が従来から行われていた。しかしながら,一部の癌種ではサイトカインの投与により免疫系細胞群が活性化され,強い抗腫瘍効果が得られているものの,一方で免疫系細胞が活性化されているにもかかわらず,腫瘍組織には浸潤せず,腫瘍が退縮しないというケースが存在する。この事実と,多くの腫瘍のほとんどがリンパ球非浸潤性,または低浸潤性であることを考え合わせると,癌免疫療法において,リンパ球の腫瘍局所への浸潤/標的指向性がいかに重要であるかが容易に予想できる。われわれは,これまでに行われてきたサイトカイン等により免疫担当細胞群

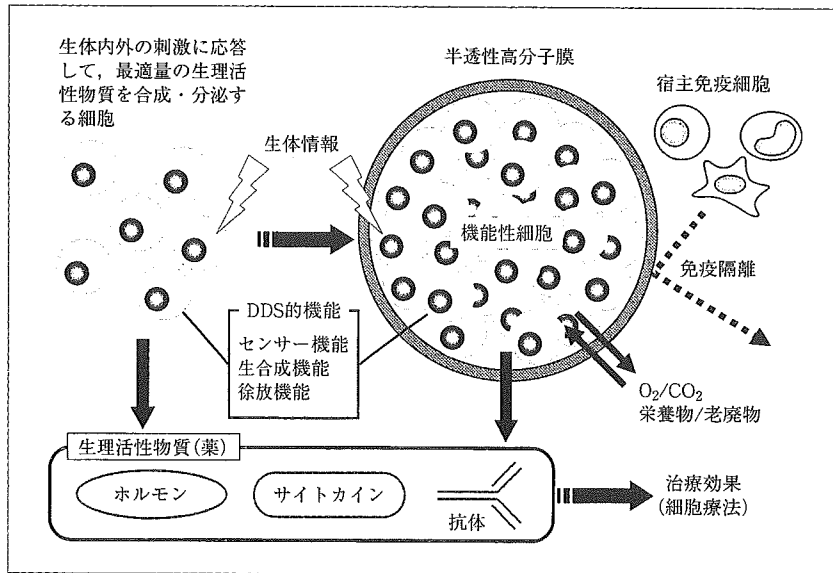


図2 機能性細胞封入マイクロカプセル(細胞性製剤)

りにくい。将来的に機能性細胞を自己の細胞から調製するのではなく、広く非自己の細胞をも利用でき得るようになれば、応用範囲は著しく拡大し、一般の製剤として適応することができ、21世紀の新たな医療として大きく発展する可能性がある。非自己の機能性細胞を細胞性製剤として疾病治療に適用するためには、宿主の免疫系から完全に回避して拒絶反応を防ぎ、体内で安定に機能させる方法を開発する必要がある。この方法として冒頭の①、すなわち細胞から分泌される生理活性物質により疾病を治療しようとする場合には、図2に示すように細胞を高分子膜で包み込み、免疫担当細胞をはじめと

を効果的に活性化させるDDSに加えて、活性化された癌細胞傷害性免疫担当細胞群の動態を制御して、それら細胞自身を標的部位(癌組織)に効果的に送達させるというDDSの概念を導入することによる効果的な癌免疫療法の最適化を試みている。これまでに抗腫瘍活性を有するリンパ球に対して遊走活性を示すケモカインを腫瘍細胞に発現させることで、腫瘍組織内へのリンパ球浸潤が上昇し、それに基づき強い抗腫瘍効果が得られることを報告している<sup>11-13)</sup>。これらの結果は、最終的に治療効果を発揮する細胞を標的部位(癌組織)へ送達させることの重要性を示したものである。

以上のようにCell Delivery Systemの概念は、その細胞から分泌される生理活性物質によって疾病治療を期待する機能性細胞を細胞性製剤として投与する細胞療法だけに限らず、サイトカイン療法のように生体内で機能している細胞の動態を制御することによる疾病治療の最適化をも含んでいる。

## 2. 機能性細胞の免疫隔離

遺伝子導入等により、人工的に新たな機能が付与された機能性細胞を体内に適用した時、そのままの状態が生体内環境に適応して安定に機能し、疾病治療に有効であればこれ以上何ら手を加える必要はない。細胞性製剤として、直接、生体内に投与すればよいことになる。しかしこの場合の細胞は、自己あるいは組織適合性抗原が患者に適合している細胞に限られることになる。したがって、莫大な多様性を有するオーダーメイド治療の域を超えることはできず、現在のところ一般的な治療法にはな

する生体防御因子の進入を防ぐことができれば、この機能性細胞は生体の拒絶反応を回避してカプセル内で生存することが可能になる<sup>14-18)</sup>。この場合、用いる高分子膜は細胞の生存に必要な栄養や酸素、生体内情報伝達物質の透過および細胞からの生理活性物質や老廃物の排出が良好な膜でなければならない。さらには生体内で長期間安定で、生体適合性にも優れている等の条件を満たす必要がある。以上の条件を満たせば自己、非自己を問わず機能性細胞が生存し続ける限り、センサー機能・制御機能等を維持したまま、生合成機能により薬物としての生理活性蛋白質を産生し徐放する、つまり、必要な時に、必要な量の薬物を放出する極めてインテリジェントな細胞性製剤として機能してくれるはずである。われわれは、細胞保護カプセルとしてアルギン酸とポリ(L)リジンのイオン複合体で作製したAPAマイクロカプセルを選択し、細胞性製剤としての可能性を検討してきた<sup>15-17)</sup>。これまでに糖尿病モデルマウスに対して、生理的グルコースセンサー機能を有し、グルコース濃度に応じてインスリンを分泌する膵臓β細胞をそのAPAマイクロカプセルに封入した細胞性製剤が、1回の投与で疾病治療に極めて有効に機能することを報告している<sup>18)</sup>。本研究は、生きた細胞を薬物として捉えて製剤化し、その細胞性製剤を疾病治療に適応するためのCell Delivery System研究と言える。

## おわりに

従来からの病態改善・治療を目的とした臓器移植や輸血は、薬学的観点からすると細胞性製剤の源流であった

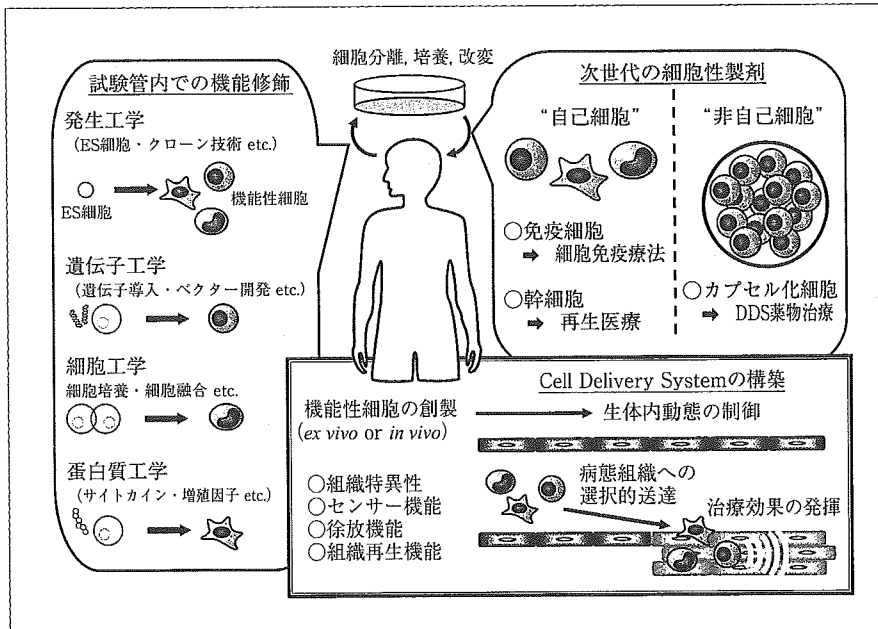


図3 Cell Delivery Systemによる細胞療法の最適化

と言えよう。例えば輸血は、まさしく生きた細胞の水性懸濁剤に他ならない。臓器移植や輸血の場合は、健康人である他人の体内に存在した臓器/組織/細胞や血球細胞(血液)等を *in vitro* に取り出し、元の機能を何ら変化させることなく製剤化したものである。このように体内から取り出した細胞を、元の状態のまま機能変化させることなく製剤化したものを第一世代の細胞性製剤と呼ぶならば、個々の病態に対応したセンサー機能、生合成機能、徐放機能、制御機能等を新たに付与した機能性細胞を、遺伝子工学や細胞工学などの技術を駆使して作製した後、この細胞を素材として製剤化したものは、次世代の細胞性製剤と位置付けることができる(図3)。この新しい細胞性製剤は、前述の通り、カプセルに封入した剤形と生きた細胞の水性懸濁剤等が考えられる。21世紀におけるDDSは、本来、物質としての薬物に対して「必要な時に、必要な場所に、必要な量の薬物を送達する」という新たな付加価値を付与することによって最適薬物治療を行おうとするものであった。しかし、21世紀医療においては、必要な時に、必要な量の生理活性物質を生合成し、分泌する細胞それ自体を薬物概念に包含し、この細胞自体(あるいは、細胞を封入したカプセル自体)を必要な場所に標的指向させることが求められるであろう。この“細胞送達システム(Cell Delivery System)”が可能となれば、細胞から生合成・分泌される「必要な時に、必要な量の」生理活性物質による疾病治療の最適化がもたらされるだけでなく、機能性細胞が有する細胞-細胞間

応答などの多様な機能を介した疾病治療の最適化をも可能となってくる。細胞性製剤は無限の可能性を有している。

■参考文献

- 1) Rosenberg, S. A., Lotze, M. T. et al: J. Natl. Cancer Inst. **85**, 622-632(1993)
- 2) Rosenberg, S. A., Packard, B. S. et al: N. Engl. J. Med. **319**, 1676-1680 (1988)
- 3) Hsu, F. J., Benike, C. et al: Nat. Med. **2**, 52-58(1996)
- 4) Reichardt, V. L., Okada, C. Y. et al: Blood **93**, 2411-2419 (1999)
- 5) Okada, N., Tsukada, Y. et al: Biochem. Biophys. Res. Commun. **282**, 173-179(2001)
- 6) Okada, N., Saito, T. et al: Cancer Res. **61**, 7913-7919(2001)
- 7) Okada, N., Masunaga, Y. et al: Gene Therapy **10**, 1891-1902 (2003)
- 8) Lappin, M. B., Weiss, J. M. et al: Immunology **98**, 181-188 (1999)
- 9) Martin-Fontecha, A., Sebastiani, S. et al: J. Exp. Med. **198**, 615-621(2003)
- 10) Okada, N., Mori, N. et al: Gene Therapy **12**, 129-139(2005)
- 11) Gao, J.Q., Tsuda, Y. et al: Cancer Res. **63**, 4420-4425(2003)
- 12) Gao, J.Q., Alexandre, L.S. et al: Pharmazie **59**, 238-239(2004)
- 13) Okada, N., Gao, J.Q. et al: Biochem. Biophys. Res. Commun. **317**, 68-76(2004)
- 14) Okada, N., Miyamoto, H. et al: J. Controlled Release **44**, 195-200(1997)
- 15) Okada, N., Miyamoto, H. et al: Biochim. Biophys. Acta. **1360**, 53-63(1997)
- 16) Okada, N., Miyamoto, H. et al: Biochem. Biophys. Res. Commun. **230**, 524-7(1997)
- 17) Suzuki, R., Okada, N. et al: Life Sciences **71**, 1717-1729 (2002)