

## 学位論文題目

抗腫瘍免疫の正常化を目的とした脾臓および腫瘍組織における炎症環境の同時改善: Riset 療法の提唱

氏名 大東 昂良

## 論文要約

従来から、血中滞留性のナノ粒子が腫瘍に蓄積しやすいという特性を生かした抗がん剤デリバリー技術が開発されてきた。しかし、近年のメタアナリシスにより、この EPR (Enhanced permeability and Retention) 効果を利用し、抗がん剤を直接がん細胞に送達するという DDS (drug delivery system) が、ヒトでは有効に機能しない可能性が指摘された。このことから、がん細胞を直性標的とした従来のDDS とは一線を画した、新たな送達戦略の確立が求められる。今回私は、標的として脾臓と腫瘍間質に着目した。脾臓は腫瘍存在下で、MDSCs (Myeloid-derived suppressor cells) の増殖を介して抗腫瘍免疫を抑制する。一方、腫瘍間質では、抑制的な免疫細胞の集積が亢進している。その結果、免疫抑制的な環境が形成される。この要因の一つに、腫瘍が形成する慢性的な炎症環境が挙げられる。このことから、本研究では、これら双方の炎症環境を同時に改善し、抗腫瘍免疫の抑制状態を解除することを目指した。

本報告では上記の治療戦略を、Riset (Reprogramming of Immunoreaction in Spleen and Extra-parenchyma in Tumor) 療法と名付け、その有効性の評価を目的とした。今回私は、ステロイド性抗炎症薬Dexamethasoneの脂質誘導体を合成し、脾臓および腫瘍間質への送達を試みた。その結果、マウス大腸がん CT26 細胞皮下移植モデルにおいて、顕著な腫瘍体積の減少が認められた。この時、脾臓および腫瘍においてMDSC が有意に減少していたことから、抗炎症薬の送達により抗腫瘍免疫が正常化されたことが示唆された。本研究の結果より、Riset療法が有用ながん治療戦略となる可能性が示された。