

B20220630\_04\_UTSW

脂質ナノ粒子、腫瘍防御を突破して遺伝子編集薬剤を運ぶ

**UT Southwestern** 研究者が開発したナノ粒子は、腫瘍深部に浸透して薬剤を供給し免疫系を活性化させる。

固体腫瘍は、成長すると、浸透が難しい厚い分子防御で身を包む。薬剤をその障壁を通過させることは、極めて困難である。今回、**UT Southwestern** 研究者が、腫瘍の周りの物理的障壁を破壊し、ガン細胞に到達するナノ粒子を開発した。一旦中に入ると、そのナノ粒子はペイロードを放出する。遺伝子編集システムである。これは、腫瘍内部の **DNA** を変更し、その成長を阻止し、免疫系を活性化する。

**Nature Nanotechnology** に発表された新しいナノ粒子は、マウスの卵巣ガンと肝臓ガンの成長と広がりをも効果的に止めた。同システムは、ガン治療で **CRISPR-Cas9** として知られる遺伝子編集ツールの利用に向けて新たな道を提供する、と **UT Southwestern** バイオケミストリ准教授、研究リーダー、**Daniel Siegwart, Ph.D** は、説明している。

「**CRISPR** は、ガン治療に新たなアプローチを提供しているが、その技術は、ペイロードを腫瘍に供給する低い効率によって著しく妨げられていた」と **Dr. Siegwart** は話している。同氏は、**Harold C. Simmons Comprehensive Cancer Center** のメンバー。

近年、**CRISPR-Cas9** 技術は、生きた細胞内の **DNA** を選択的編集する方法を研究者に提供していた。遺伝子編集システムは、ガンの成長を促進する遺伝子を変える可能性を提供するが、**CRISPR-Cas9** を固体腫瘍に供給することが難しかった。

10年以上にわたり **Dr. Siegwart** とチームは、脂質ナノ粒子(**LNPs**)を研究し設計してきた。**LNPs** は、脂質分子の微小球で、分子カーゴ(最近では、**mRNA COVID-19** ワクチンを含む)を人体内部に運ぶことができる。2020年、研究グループは、ナノ粒子を特定の組織に向ける方法を示した。これは、その分野を制限している課題であった。

新しい研究では、ガンを標的にするために、研究グループは、肝臓に向かって

進行するようにすでに最適化していたナノ粒子から始めた。グループは、小さな **RNA(siRNA)** を加えた。これは、焦点接着キナーゼ (**FAK**) を遮断する。**FAK** は、多くの腫瘍の物理的防御団結で中心的な役割を果たす。

「**FAK** を標的にすることは、腫瘍の周りのバリケードを弱くし、ナノ粒子が腫瘍に入りやすくするだけでなく、免疫細胞を入れる道も開く」と論文の筆頭著者、UTSW-ポスドク研究フェロー、**Di Zhang, Ph.D.** は話している。

新設計ナノ粒子内部に研究者は、遺伝子 **PD-L1** を編集することができる **CRISPR-Cas9** マシナリーをエンカプセルした。多くのガンは、この遺伝子を使って、高レベルの **PD-L1** タンパク質を生成する。これが、免疫系の腫瘍攻撃力にブレーキをかける。研究者は以前に、あるガンでは、**PD-L1** 遺伝子を破壊することでそのブレーキを緩め、人の免疫系がガン細胞を殺せるようになることを示していた。

**Drs. Siegwart, Zhang** と研究チームは、卵巣ガンと肝臓ガンの4つのマウスモデルでそのナノ粒子をテストした。まず、**siRNA** を加えて **FAK** を遮断することで腫瘍周囲の分子マトリクスを弱くし、通常よりも浸透を容易にした。次に、腫瘍細胞を分析し、もっと多くの粒子が、腫瘍に達し、**PD-L1** 遺伝子を効果的に変更していたことを確認した。

最後に、**FAK** と **PD-L1** の両方を標的にしたナノ粒子で処置されたマウスの腫瘍が、空のナノ粒子のみで処置した腫瘍のサイズの約 **1/8** に縮小したことを確認した。加えて、より多くの免疫細胞を腫瘍に浸透させ、処置したマウスは、平均で約 **2** 倍の時間生存した。

様々な腫瘍タイプで、そのナノ粒子の安全性と有効性を示すには、さらなる研究が必要である。研究者によると、その治療は、腫瘍を攻撃する免疫系を使用する既存のガン免疫療法と連結することで有用になる可能性がある。

「**COVID-19 LNP** ワクチンの世界的な成功後、われわれ皆は、他の **LNPs** が何ができるかと考えている。ここでわれわれは、新しい **LNPs** を開発した。これは、多種の遺伝子薬剤を同時に供給して、ガンの治療効果を改善することができる。**LNP** 医療には、様々な種類の病気を治療する大きな可能性があることは明白である」と **Dr. Siegwart** は話している。