

脂質ナノパーティクルによる制御性T細胞の誘導

東京薬科大学薬学部薬物送達学教室 教授 新楨幸彦

本研究では、Drug Delivery System の脂質ナノキャリアーとして注目されているリポソームによる制御性T細胞の誘導を検討するとともに、リポソームの自己免疫疾患治療への応用に関して展開することを目的とした。

私どもではこれまで、核酸医薬のデリバリーデバイスとしてリポソームに注目し、長年にわたり研究を進め、その過程で、リン脂質からなる閉鎖小胞であるリポソームはマクロファージをはじめとする貪食性の細胞に捕捉され、種々の細胞の機能を改変することを明らかにしてきた。中でも、Phosphatidylserine (PS) を構成脂質とするPS-リポソームがLPS刺激によるNOやTNF- $\cdot\cdot\cdot$ などの炎症性サイトカイン類の産生を阻害するなど、マクロファージの機能を抑制することを明らかとし、その抑制にTGF- $\cdot\cdot\cdot$ の産生誘導が深く関わることを報告してきた。一方、本研究で注目した制御性T細胞の分化・誘導にはTGF- $\cdot\cdot\cdot$ が必須のサイトカインとして働き、炎症性腸疾患や食物アレルギーなどの自己免疫疾患の発症と制御性T細胞との関連が指摘されている。

そこで、本研究ではPS-リポソーム投与による免疫組織でのTGF- $\cdot\cdot\cdot$ 誘導、さらには制御性T細胞への分化・誘導に関してマウスを用い *in vivo* で検討した。Phosphatidylcholine:phosphatidylserine:cholesterol=1:2:1 (by mole) からな粒子径約400 nmのPS-リポソームをvortexing法で調製し、経鼻投与マウスにおいては、鼻腔の局所免疫組織であるNALTおよびnasal passage、尾静脈内投与マウスにおいては脾臓におけるTGF- $\cdot\cdot\cdot$ のmRNAおよびタンパクレベルの変動を観察した。経鼻投与マウスにおいては3回投与後、nasal passageにおいてTGF- \cdot mRNAおよび有意に高いTGF- $\cdot\cdot\cdot$ タンパクの誘導・発現の確認をすることができた。また、静脈内投与マウスにおいては脾臓において経鼻投与マウスと同様、TGF- \cdot mRNAおよび有意に高いTGF- $\cdot\cdot\cdot$ タンパクの誘導・発現が観察された。さらに、鼻腔内投与後、NALTおよびnasal passageを調製し、制御性T細胞Tregのマスター遺伝子であるFoxp3を指標に制御性T細胞への分化誘導をFACS解析したところ、nasal passageにおいてコントロールの2倍高い制御性T細胞への分化・誘導が観察された。当該年度PS-リポソームの *in vivo* 投与により、鼻腔や脾臓でTGF- $\cdot\cdot\cdot$ の誘導を確認し、鼻腔内投与後nasal passageにおいて制御性T細胞細胞への分化・誘導が増大されることを明らかとした。

今後、MACSシステムを用いnasal passageからCD4⁺細胞を回収し、制御性T細胞Tregへの分化・誘導をより詳細に検討するとともに、経口投与後の消化管粘膜や腸管関連リンパ組織であるGALTでのTGF- $\cdot\cdot\cdot$ 誘導や制御性T細胞への分化・誘導を明らかとし、疾患モデルマウスを用いたPS-リポソームの有用性に関して展開していく予定である。