がん、炎症・自己免疫疾患、感染症に対する抗体 DDS 療法

国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野*

安永正浩*

Antibody DDS therapeutics against cancer, inflammatory autoimmune and infectious disease

Antibodies can act as a 'magic bullet.' Therefore, antibody-drug conjugates (ADCs) and T cell-dependent bispecific antibodies (TDBs) enable specific delivery of drugs and T cells, respectively, to tumor cells. Moreover, immune targeting represents a new concept in drug delivery systems (DDSs); for example, a lymphocyte-targeting antibody can effectively treat inflammatory autoimmune diseases and cancers. Furthermore, therapeutic antibodies have been used in clinics to treat several refractory and therapy-resistant infectious diseases. However, this approach has some disadvantages, including antibody-dependent enhancement (ADE), interstitial pneumonia, and cytokine storm. These issues may be associated with severe cases of COVID-19 infection. Here, I will review recently developed antibody DDS therapeutics and a vision for it across the fields of cancer, inflammatory autoimmune disease, and infectious disease.

抗体は魔法の弾丸として働き、Antibody-drug conjugate(ADC)や Bispecific antibody (BsAb)の場合は、薬剤や T細胞をがん細胞特異的に作用させることができる。Immune targeting によりリンパ球を標的にした場合には、がんのみならず炎症・自己免疫疾患に対しても有効である。感染症に対しても、抗体医薬の有効性が示されているが、一方で、負の側面としての Antibody-dependent enhancement(ADE) も注目されている。がん・炎症自己免疫疾患・感染症の領域横断的に抗体 DDS 療法の現状と今後の研究開発の在り方についても踏み込んでみたい。

Masahiro Yasunaga*

Keywords: Antibody, DDS, Immune targeting, ADC, Bispecific antibody

1. はじめに

がん領域で、免疫療法の開発が盛んになっている。免疫チェックポイント阻害剤(ICB)や CAR-T細胞療法の臨床応用が起爆剤になっているのは間違いない。しかしながら、ICB の場合は免疫活性化を促進するあまりに、自己免疫反応を惹起する有害事象が報告されている。後者の場合には、ときに致命的な合併症であるサイトカインストームの問題が存在する。一方で、炎症・自己免疫に対しても、抗体医薬の臨床応用が進んでいる。一番のブレークスルーは抗 TNF 抗体の臨床導入であろう。これにより、関節リウマチ患者の QOL は劇的に改善している¹⁾。

また、感染症に対しても、抗体医薬の臨床応用が進んでいる。近年のエボラ出血熱への有効性と共に、新型コロナウイルス(COVID-19)感染症への応用も期待されている。一方で、がん領域同様に、抗体による有害事象も知られている。多発性硬化症の治療における John Cunningham ウイルス(JCV)の再活性化によって引き起こされる進行性多巣性白質脳症や、デング熱治療における抗体による感染症の増悪現象となる Antibody-dependent enhancement (ADE) の存在である^{1,2)}。ADE は COVID-19 に対する抗体医薬やワクチン療法の臨床応用を妨げる懸念事項とされている³⁾。さらに、ICB 同様に免疫系の賦活化に伴う自己免疫疾患の併発にも注意が必要である。他方、Antibody-drug conjugate(ADC)や Radioimmunotherapy(RIT)などの武装化抗体、2

* Developmental therapeutics, EPOC, National Cancer Center

つの抗原に結合可能な Bispecific antibody (BsAb)、あるいは近赤外光感受性色素標識抗体と局所光刺激を組み合わせた Photoimmunotherapy (PIT) などの次世代型抗体医薬の開発も盛んになってきた^{4,5)}。後述する Immune targeting によるリンパ球を標的にした ADC はリンパ性悪性疾患以外に炎症・自己免疫疾患にも有用であり、抗がん剤の代わりに分子標的剤を使用することで安全性を高めることができる。あるいは、抗生剤をペイロードにして感染症を対象にした ADC の開発も行われている⁶⁾。すなわち、対象となる疾患とその病態生理を知ったうえで、適切な次世代型抗体を選択・開発していく時代に突入しつつあると思われる。

そこで、がん、炎症・自己免疫疾患、感染症を標的にした抗体DDS療法について、順に概説するとともに、トピックスや新しい DDS コンセプトとしての Immune targeting を紹介しつつ研究開発上の問題点や今後の在り方についても一石を投じたい。

2. がん領域での抗体療法

抗体は IgG の場合、分子量約150万でサイズが約10 nm と高分子としての特性をもつ。したがって、EPR効果の恩恵を受けて Passive targeting により腫瘍に選択的に集積することができる⁷⁾。さらに、がん抗原を特異的に認識する場合は、Active targeting により、腫瘍への集積性が増強される。Naked抗体の場合には、抗原認識部位による中和作用以外にも Fc領域のエフェクター機能が重要とされている。エフェクター機能として、Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)、Complement-dependent cytotoxicity (CDC)、Antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) が知られている (図1 A)⁸⁾。IgG のサブクラスの関係があり、IgG1 が最も各エフェクター機能が強いとされている。

さらに、最近では、Antibody-drug conjugate

図1 Naked抗体と次世代抗体医薬

A: Naked抗体の機能について、B: 代表的な次世代抗体医薬。

図2 抗体の抗原親和性と抗体デリバリー

A : Cetuximab/Panitumumab と Nimotuzumab の違い、B : Binding site barrier と抗体の腫瘍内浸透性について。

(ADC)、Radioimmunotherapy (RIT)、Bispecific antibody (BsAb) や Photoimmunotherapy (PIT) などの次世代抗体医薬の開発が進んでおり、Naked 抗体への治療抵抗性や治療後再発症例への有効性が示されており、今後さらなる発展が期待されている(図1 B)。一方で、望ましい抗体の特性として抗原親和性が高いことが一般的に信じられているが、その盲点について、抗体デリバリーの観点から2つの例について論じてみたい。抗EGFR抗体として Cetuximab/Panitumumab/Nimotuzumab が国内外で臨床応用されている。Cetuximab と Panitumumab はともに抗原親和性は高く、KD 値は各々 10^{-10} 、 10^{-11} とされている。主な Mechanism of action (MOA) としては、ともに中和活性による EGFR シグナルの抑制である。大きな違いは、IgG サブクラスが IgG1 と IgG2 という点で、前者には ADCC 活性があり、後者にはないということである。Cetuximab が頭頸部がんで有効性が証明されて承認されているが、Panitumumab は有効性を

示すことができなかった大きな原因として、エフェクター機能の差が指摘されている。一方、興味深いのは、Nimotuzumab の存在である。KD 値は 4.5×10^{-8} と低いのが特徴であり、このため Cetuximab/Panitumumab に比べて皮膚障害が少ないとされる⁹⁾。Garrido らは、抗原量と Avidity の違いで Cetuximab と Nimotuzumab のがん細胞と皮膚細胞への作用性の違いを説明している(図2 A)¹⁰⁾。残念ながら本邦を含め多くの西欧諸国では、安全性ではなく抗腫瘍効果の点で十分ではなかったようである。また、研究室の津村らは、Binding site barrier に着目して、高親和性 KD 値約 5×10^{-10} と低親和性 KD 値約 3×10^{-8} の抗組織因子抗体の ADC について、腫瘍内浸透性と抗腫瘍効果を比較検討している。腫瘍サイズが大きい場合には、低親和性の方がともに優れていることを示した(図2 B)¹¹⁾。生化学や物性解析のみではなく、*in vivo* 抗体デリバリーの視点からの抗体開発の重要性を力説したい。

3. 次世代抗体医薬の ADC と BsAb について

次世代抗体医薬では、ADC と T細胞依存性 BsAb の臨床応用が進んでいる。ドラッグデリバリーの観点から両者を比較すると、ともに、① Passive targeting と② Active targeting による腫瘍組織内のがん細胞までデリバリーされる。ADC の場合は、多くの場合は細胞内に取り込まれて③ Controlled release によりリリースされた薬剤による殺細胞障害を受けることになる¹²⁾。一方、BsAb の場合には、③' BsAb により腫瘍へリダイレクションされた T細胞により殺細胞障害を受けることになる^{13,14)}。研究室の鎌倉は、この過程に細胞接触

依存性がん細胞障害と細胞接触非依存性がん細胞障害の2種類があることを示した。前者は細胞接触により T細胞からがん細胞でトランスポートされるパーフォリン、グランザイムによるもので、後者は T細胞から分泌されたサイトカインの γ インターフェロン、TNF α によるものである¹³⁾。ともに、従来の化学療法や Naked 抗体に治療抵抗性の難治性がん・再発性がんへの有効性が期待されている(図3 A)。ADC の場合には Bystander effect により抗原陰性細胞も障害できるというわけである。すなわち、標的抗原陽性細胞に取り込まれた後にリリースされた薬剤が細胞外に放出されて、周囲の標的抗原陰性の細胞にも障害を与えることがで

図3 Antibody-drug conjugate (ADC) と bispecific antibody (BsAb) の MOA (Mechanism of action)

A : ADC と BsAb の比較、B : Bystander effect について、C : Immunogenic cell death (ICD) について。(文献14 より一部引用、改変)

きる(図3B)^{15,16)}。腫瘍組織は標的抗原陽性細胞と標的抗原陰性細胞が混在した heterogeneity を示すため、がん治療における Bystander effect の利用は効果的と思われる。さらに、ADC がリリースする薬剤には、免疫原性細胞死(Immunological cell death; ICD)と称される細胞死の際に放出される DAMPs(damage-associated molecular patterns)による2次的な免疫応答の促進作用も注目されている(図3C)^{17,18)}。国内外で9剤が承認されている ADC に比較して、BsAb の臨床開発は難航している。既述のごとく細胞障害を得るためには T 細胞の役割が重要である。そこで、大きく立ちはだかっているのが、T 細胞砂漠と疲弊の問題である。これは、CD19陽性B細胞性白血病で劇的な効果を示して承認された CAR-T細胞療法に関しても当てはまる。今後、ADC と BsAb の臨床応用での拡大発展に対しては、いかに宿主免疫を制御するかという課題が浮き彫りになった。一方で、Naked抗体から次世代抗体医薬の開発が、難治性がん患者の予後改善に大きく貢献しているのは間違いない事実である。予後不良とされた HER2陽性乳がんは、抗HER2抗体の臨床応用により、予後が大きく改善された。脳転移の場合は抗HER2抗体が使用できるという利点から、HER2陰性乳がんよりも予後がよいという逆転現象も見られている¹⁹⁾。さらに、抗HER2抗体治療後再発例に対する T-DM1の有効性が示されたことや、最近では T-DM1抵抗性に対して T-DXd が著名に奏効性を示すなど、画期的な ADC の導入がさらなる予後改善を後押ししている²⁰⁾。ゼロから1を生み出す重要性を示す好例といえる。

4. 炎症・自己免疫疾患に対する抗体療法

1986年、抗CD3抗体である Muromonab (OKT-3)は、移植拒絶に対する免疫抑制療法として承認された。OKT-3は最初に T 細胞を活性化し、続いて T 細胞のアポトーシスや免疫不応性を誘導して、最終的に宿主体循環から T 細胞を枯渇させることができるとされている。興味深いことに、OKT-3は既述の T 細胞依存性BsAbs のフォーマットとして活用され、T 細胞の活性化にも使用さ

れている。一方、抗CD25抗体である Daclizumab と Basiliximab も移植拒絶反応の抑制で使用されている。しかしながら、Daclizumab は多発性硬化症の治療薬として承認されたが、制御性T細胞 (TReg)阻害およびNK細胞増殖によって引き起こされる2次的な自己免疫疾患性の脳炎や肝炎などの問題により、世界市場から撤退した。多発性硬化症に対しては、抗VLA-4抗体 Natalizumab と抗CD52抗体 Alemtuzumab が臨床応用されている。Natalizumab は VLA-4($\alpha 4\beta 1$ -integrin)陽性白血球の中枢系への遊走をブロックすることにより効果を示す。一方で、Natalizumab は、John Cunningham ウイルス(JCV)を介した進行性多巣性白質脳症(PML)などの重篤な有害事象を引き起こす可能性や黒色腫発症リスクとの関連が報告されている。Alemtuzumab は、ADCC および CDC 活性を介して、CD52陽性白血球を枯渇させることで効果を示す。悪性腫瘍併発の頻度は低いとされているが、免疫抑制による感染症や2次的自己免疫疾患(甲状腺、血小板減少)が報告されている。

自己抗体産生または T 細胞活性化に関与する B 細胞除去に効果を示す抗CD20抗体療法は、複数の自己免疫疾患の治療に適用されている。代表的なものが Rituximab であるが、もともとは B 細胞性悪性リンパ腫の治療薬であり、作用機序は CDC と ADCP によるエフェクター機能によるものとされている。一方で、マウス抗体成分とのキメラ構成のために免疫原性の問題が指摘されている。他方で、IgG のすべてのサブクラスで問題になるのが、ADPC 活性の存在である。マクロファージ依存性の細胞障害は、がん治療の場合には有用といえるが、2次免疫反応から自己免疫疾患を誘発する可能性もあり、抗体療法における ADCP の制御は重要な課題と思われる。

Infliximab、Adalimumab などの抗TNF抗体、および抗TNF生物学的薬物 Etanercept は、自己免疫疾患の治療における画期的な抗体医薬といえる。TNF は炎症・自己免疫疾患における主要な細胞障害性サイトカインとして組織破壊に強く働くため、TNF の抑制は患者の臨床症状および生活の質を劇的に改善することに成功した。しかしながら、

TNF療法はもともとがん治療への応用が期待されていたことの裏返しとして、抗TNF療法の発がんへの影響は開発当初から最も懸念されていた。固型腫瘍の発がん性への影響に関しては一定の見解はないようだが、悪性リンパ腫の罹患頻度は増加するとされている。また、TNFは免疫細胞が病原体を障害する際にも活用されるために、その抑制により肺炎や皮膚感染症の合併頻度が増すことから、感染症対策が必要とされている。抗IL-6 R抗体Tocilizumabは関節リウマチに臨床応用されているが、発がんのリスクを高めないとされている。また、最近ではCAR-T療法やCOVID-19感染症に伴うサイトカインストームへの有効性が示され、その免疫制御作用が注目されている。

5. Immune targeting

Passive targetingあるいはActive targetingによる抗体医薬やADCによる悪性腫瘍の治療法に対して、新しいDDSコンセプトとしてImmune targetingが提唱されている。腫瘍部に限らず、体循環・血中や胸腺・骨髄・リンパ節・脾臓などの免疫系組織中の免疫細胞を標的にして、免疫制御を行うというものである。すなわち、局所に限らず全身のT細胞や樹状細胞などの免疫細胞を標的にしたDDS製剤の研究開発である(図4)。Active targetingのコンセプトと重なるが、病巣への集積性にこだわらないで、*ex vivo*、血中、脾臓・リンパ節など広く免疫系細胞をデリバリーの対象にしたという点で、新しいDDSコンセプトといえる^{14, 21)}。筆者も以前からImmunoregulationと称してIL-7 R

図4 Immune targeting

A: 従来のコンセプトとの比較、B: 免疫システムの補正と疾患制御。

を標的にした ADC の研究開発を進めており、リンパ球を標的にすることで、局所と全身のリンパ性白血病細胞を障害することができる。抗CD20抗体と同様の発想で、炎症・自己免疫疾患にも応用可能と考えた²²⁾。T細胞の増殖・生存活性は、一般的に未分化状態では IL-7 R に、分化状態では IL-2 R に依存するとされている。一方、ナイーブ T細胞には、IL-7 R と TCR の2種類の増殖・生存シグナル伝達系が存在して、このバランスの増減が細胞生存と細胞死の運命を決定するとされている。外来抗原反応性 T細胞のポジティブセレクションは、感染症や悪性腫瘍に対する宿主防御として働く一方、自己抗原反応性 T細胞のネガティブセレクションは自己免疫疾患の予防に重要である。IL-7 R シグナルの異常活性化は、自己反応性 T細胞の増殖・生存を助けることで、自己免疫疾患の誘導につながるとされて

いる。さらに、ステロイド投与時には、ステロイド・ステロイド受容体複合体がエンハンサー領域に結合することで、IL-7 R 遺伝子の転写増幅を経て、増殖・生存活性を一段と高めることができる。これにより、IL-7 R 陽性リンパ球はステロイド抵抗性を獲得することができる。さらに、IL-7 R はホーミング機能維持にも関与している(図5)^{1, 22, 23)}。ステロイドはリンパ性白血病や炎症・自己免疫疾患に対して、今なおキードラッグとされており、ステロイド抵抗性は予後不良とされている。このように、IL-7 R シグナルは炎症・自己免疫疾患の発症・増悪と深く関わっている。IL-7 R 標的療法は、がんへの治療応用を念頭にしていたため、抗がん剤 SN-38 を当初使用していた。関節リウマチ(RA)と潰瘍性大腸炎(UC)モデルで有効性を示したが、効果を高めるために、抗がん剤を SN-38 から MMAE に変更し

図5 IL-7 R の生物活性

(文献1より一部引用、改変)

図6 Anti-IL-7 R-ADC の治療効果

(文献22より一部引用、改変)

た^{1,22)}。抗腫瘍効果は高まり、RA と UC モデルでの有効性も高まったが、同時に毒性を強めることにもなった。特に UC モデルでは、病態自体による体重減少と MMAE による体重減少が重なって観察された。SN-38では不十分な潰瘍抑制が、MMAEでは完全に抑制することができるようになった。しかしながら、SN-38では観察されなかった死亡例が、まれではあるが MMAE では認めるようになった。そこで、ペイロードを抗がん剤から分子標的剤に換えて特定のリンパ球の増殖・生存シグナルを制御する治療法に変更した。これにより、UC の治療実験においても死亡例は消失し、有効性を維持しつ

つ安全性も同時に高めることができた(図6)。他の自己免疫疾患モデルでも、有効性・安全性の両方で MMAE を上回っていた(未発表)。似た取り組みとして、AbbVie は抗 TNF 抗体にステロイドを付加した ADC を難治性 RA の患者の治療薬として臨床開発を開始しており、この分野の広がり期待したい。

6. 感染症と抗体療法

感染症を標的にした抗体医薬は大まかに、①細菌・ウイルスを直接標的にしたもの、②細菌毒素の中和、

③宿主細胞上の侵入経路阻止の3種類に分けられる(図7A)。

Palivizumabは、RSウイルスのFタンパク質に対する特異抗体である。RSウイルスが宿主細胞に接着・侵入する際に重要な役割を果たすFタンパク質に結合してウイルス感染を阻止することで、ウイルスの複製および増殖を抑制することができる。最近では、エボラ出血熱に対する複数のウイルス結合抗体からなる治療薬ZMappが有名である。アメリカ陸軍感染症医学研究所も開発に深く関わっており、感染症対策が国防上も重要な課題であることを思い知らされた例でもある²⁴⁾。毒素の中和作用としては、RaxibacumabとBezlotoxumabが臨床応用されている²⁵⁾。Raxibacumabは炭疽菌の外毒素の1つである防御抗原を認識する抗体であり、炭疽菌の胞子を吸入することで引き起こされる吸入型炭疽病の治療に用いられている。Bezlotoxumabは偏性

嫌気性グラム陽性桿菌で偽膜性大腸炎を引き起こすClostridium difficileの出す毒素Bに結合して中和作用を示すことで疾患制御に働く。ウイルスの侵入阻止作用として、抗CD4抗体Ibalizumab-uiykが既存療法に抵抗性となった多剤耐性HIV感染症患者の治療に使用されている²⁶⁾。HIVは宿主T細胞へ侵入する際に、CD4を第1の結合部位として立体構造変化を起こして、続いてCCR5あるいはCXCR4と第2の結合を行うことで、HIVとCD4陽性T細胞間に膜融合を形成する。Ibalizumab-uiykは、この第1段階を阻止することでHIV感染を制御することができる。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は抗生剤耐性のため、死亡率が高く院内感染症の原因でもあり医療従事者を困らせているが、MRSAが迅速に宿主細胞内に入り込むため、細胞外で作用する一般的な抗生物質では殺菌が難しいとされる。そこで、抗MRSA抗体と抗生剤を組み合わせたADC

図7 感染症と抗体DDS療法

A: Naked抗体のMOA、B: MRSAに対するADC療法、C: マクロファージに関連した有害事象について。

が有望されている(図7B)⁶⁾。

このように、がんあるいは炎症・自己免疫疾患同様に、難治性あるいは既存治療への抵抗性を示す感染症に対しても抗体医薬が有効であることが示されている。

7. 抗体医薬開発の今後の問題点

これまで、抗体医薬のポテンシャルの高さとさらなる発展性を論じてきたが、最近のCOVID-19の報道でご存知の方も多いと思うが、抗体を投与することで感染症が増悪する Antibody-dependent enhancement(ADE)の問題がクローズアップされている。これは、宿主抗体活性を上げるためのワクチン療法にも当てはまる厄介な病態生理現象である。単球・マクロファージのFc受容体を介して、ウイルス・抗体複合体が取り込まれて、細胞の中でウイルスが増殖して感染拡大を起こすというものである^{2,3)}。また、既述した次世代抗体医薬のADCの場合も頻度は少ないが間質性肺炎という重篤な合併症の制御が課題とされている。この場合も、ADE同様に肺に存在する単球・マクロファージのFc受容体を介した取り込みと薬剤の細胞外リリースというオフターゲットの存在が疑われる。あるいは、BsAbやCAR-Tの重篤な合併症として知られるサイトカインストーム同様に細胞障害性のサイトカインが単球・マクロファージから放出されている可能性もある(図7C)。マクロファージには、炎症・免疫活性を促進するM1マクロファージと炎症・免疫活性を抑制するM2マクロファージが存在する。感染症の際には、がん領域と同様にM1マクロファージが病原体駆逐に有利に働く。一方で過剰なM1マクロファージの働きは、炎症性サイトカイン(TNF α 、IL-1 β やIL-6)、活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)や活性窒素種(reactive nitrogen species: RNS)により組織障害につながる。そのため、M2マクロファージの誘導により有害反応を軽減し終息させることが必要である。同じ発想でがん領域ではM1マクロファージへの誘導・治療応用が期待されており、炎症・自己免疫疾患では、M2マクロファージへの誘導・治療応用が期待されて

いる²⁷⁾。残念ながら現行の抗体医薬にM1マクロファージとM2マクロファージを選択的に活性化させる機能性はないものと思われる。マクロファージのADCPは抗体医薬の効果を高めるのに有効とされており、アルツハイマー病で有効性が期待された抗 β アミロイド抗体Aducanumabは、ミクログリア(マクロファージ)による β アミロイド・老人斑の吸収が重要な作用機序の1つとされている²⁸⁾。これらの有益なエフェクター機能をコンスタントに高めて、かつ有害時にはスイッチオフできるような生体内コントロールシステムが必要かもしれない。元来、宿主ホメオスタシスとして液性免疫にはイデオタイプネットワークが、細胞性免疫にはTregという免疫の過剰反応を抑える制御系が存在しており、今後の抗体医薬開発の参考になるのではないかと思われる^{29,30)}。COVID-19の話に戻すとADEとサイトカインストームがともに病態悪化に関与している可能性が指摘されており、抗ウイルス抗体やワクチン療法に加えて、これらの宿主反応を制御する方法の開発も必要と思われた。これまで、抗体医薬の臨床応用は分子生物学やタンパク質工学の発展に支えられてきたが、宿主の免疫細胞生物学的観点からの研究開発が重要になってくるものと思われた。

8. おわりに

学問の領域では、がん、炎症・自己免疫疾患、感染症はまったく別のテーマであり、学会や研究者のコミュニティも異なる。筆者も抗IL-7R標的療法を某ジャーナルに投稿した際に、“がんと炎症・自己免疫疾患はまったく別の領域だから分けて再投稿しろ”とのきついコメントを受けた苦い経験がある。一方で、本稿で概説したように免疫チェックポイント阻害剤やCOVID-19のワクチン開発で懸念されている自己免疫反応や感染症増悪などによる有害事象は、承認された抗体医薬でも少なからず報告されている。私達の体は複雑な組織形成と多様な細胞間のネットワークとコミュニケーションで成り立っており、従来の低分子化合物では、このようなネットワーク・コミュニケーションへの影響は大きくはなかったものと思われる。抗体に関して、T細胞と同

様に免疫系のネットワーク・コミュニケーションの中心であるため、1つの抗体医薬を生体に投与しただけでも、予想以上に大きな変化につながり宿主全体のホメオスタシスにも影響を与えることは想像に難くない。COVID-19の問題提起を受けて、創薬・DDSについても、革新的な抗体医薬・マテリアルを創出して、疾患特異的に単純化された動物モデルで薬剤の局所デリバリーを観察して有効性・安全性を確かめれば大丈夫という発想のみでは、今後は通用しないかもしれない。免疫系を中心とするホメオスタシス制御あるいは広く宿主のネットワーク・コ

ミュニケーションの秩序維持という観点からもドラッグデリバリーを捉え直してみる必要があると思われた。必然的にがん、炎症・自己免疫疾患、感染症にあえて境界線を引く意味もないであろう。

謝辞

ご指導・ご助言あるいはご支援を含めて、これまでお世話になった松村保広先生、西川伸一先生をはじめ多くの研究協力者、所属研究室の関係者および大学院生にこの場を借りて深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Yasunaga M., *Semin. Cancer Biol.*, **64**, 1-12 (2020)
- 2) Kuczera D., *et al.*, *J. Interferon Cytokine Res.*, **38**, 69-80 (2018)
- 3) Iwasaki A., *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.*, **20**, 339-341 (2020)
- 4) Carter P.J., *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **17**, 197-223 (2018)
- 5) Kobayashi H., *et al.*, *Nanoscale*, **8**, 12504-12509 (2016)
- 6) Lehar S.M., *et al.*, *Nature*, **527**, 323-328 (2015)
- 7) Matsumura Y., *et al.*, *Cancer Res.*, **46**, 6387-6392 (1986)
- 8) Kellner C., *et al.*, *Transfus. Med. Hemother.*, **44**, 327-336 (2017)
- 9) Boland W.K., *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **9**, 1199-1206 (2009)
- 10) Garrido G., *et al.*, *Cancer Biol. Ther.*, **11**, 373-382 (2011)
- 11) Tsumura R., *et al.*, *J. Control. Release*, **284**, 49-56 (2018)
- 12) Yasunaga M., *et al.*, *Bioengineering (Basel)*, **4**, 78 (2017)
- 13) Kamakura D., *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother.*, (2020) doi: 10.1007/s00262-020-02667-9.
- 14) 安永正浩, *がん分子標的治療*, **17**, 50-57 (2019)
- 15) Kovtun Y.V., *et al.*, *Cancer Res.*, **66**, 3214-3221 (2006)
- 16) Beck A., *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **16**, 315-337 (2017)
- 17) Muller P., *et al.*, *Cancer Immunol. Res.*, **2**, 741-755 (2014)
- 18) Bezu L., *et al.*, *Front. Immunol.*, **6**, 187 (2015)
- 19) Nam B.H., *et al.*, *Breast Cancer Res.*, **10**, R20 (2008)
- 20) Modi S., *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **382**, 610-621 (2020)
- 21) Riley R.S., *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **18**, 175-196 (2019)
- 22) Yasunaga M., *et al.*, *Sci. Rep.*, **7**, 10735 (2017)
- 23) Shimba A., *et al.*, *Immunity*, **48**, 286-298.e6 (2018)
- 24) Qiu X., *et al.*, *Nature*, **514**, 47-53 (2014)
- 25) Raj G., *et al.*, *Infect. Disord. Drug Targets*, (2020) DOI: 10.2174/1871526520666200312154649
- 26) Emu B., *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **379**, 645-654 (2018)
- 27) Sica A., *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **122**, 787-795 (2012)
- 28) Seigny J., *et al.*, *Nature*, **537**, 50-56 (2016)
- 29) Shoenfeld Y., *Nat. Med.*, **10**, 17-18 (2004)
- 30) Sakaguchi S., *et al.*, *Cell*, **133**, 775-787 (2008)