

腫瘍弱酸性環境に応答した薬物徐放制御能を血小板キャリアに付与する細胞デザイナー分子の創製

(阪大¹・阪大院工²・がん研究所³) ○岩本 貫汰¹・仲本 正彦²・片山 量平³・松崎 典弥²

Development of cell designer molecules that provide drug-controlled release function in response to tumor weak acid environments (¹Osaka University, ²Graduate School of Engineering, Osaka University, ³Cancer Institute) ○Kanta Iwamoto,¹ Masahiko Nakamoto,² Ryohei Katayama,³ Michiya Matsusaki²

Platelet has been considered as an effective delivery carrier in cancer therapies because of the capability to penetrate tumor stromal tissues. Herein, we report a cell designer molecule (8-arm PEG-DCA) which promotes antibody release from platelet in response to the cancer microenvironment. 8-arm PEG-DCA was expected to induce cell membrane disruption by self-assembly and to promote the release of antibodies encapsulated in platelets in response to the weakly acidic cancer microenvironment (pH 6.5). pH-dependent cell membrane disruption of 8-arm PEG modified platelets will be reported in the presentation. Our study will provide important knowledge for the achievement of platelets-based efficient antibody delivery systems. *Key words: cancer immunotherapy; antibody drug; platelet; cancer microenvironment; cell designer molecules*

がん免疫療法により、これまで困難であったがん種でも治療が可能になりつつある。しかしながら抗体薬によるがん免疫療法は固形腫瘍への到達率が低いことが課題であった。我々は、腫瘍間質組織を通り抜けてがん細胞まで到達することが報告されている血小板に着目して、腫瘍弱酸性環境に応答して血小板からの抗体徐放を誘導する細胞デザイナー分子 (8-arm PEG-DCA) を考案した。8分岐型ポリエチレングリコール (分子量 40 kDa) の末端に細胞膜挿入能および低 pH 環境での細胞膜破壊能を付与するデオキシコール酸 (DCA)¹⁾を導入し、8-arm PEG-DCA を作製した (Figure 1A)。8-arm PEG-DCA は中性 pH では血小板細胞膜上に保持され、がん微小環境 (pH 6.5) において疎水性会合により細胞膜を破壊し、血小板に内包した抗体の徐放を誘導することが期待される (Figure 1B)。本発表では 8-arm PEG-DCA による血小板修飾および pH に応答した膜破壊挙動について報告する。本研究は、血小板をキャリアとした効率的な抗体医薬送達システムの重要な知見になると期待される。

1) M. Matsusaki *et al.*, *Mater. Horiz.* **2021**, 8, 1216.

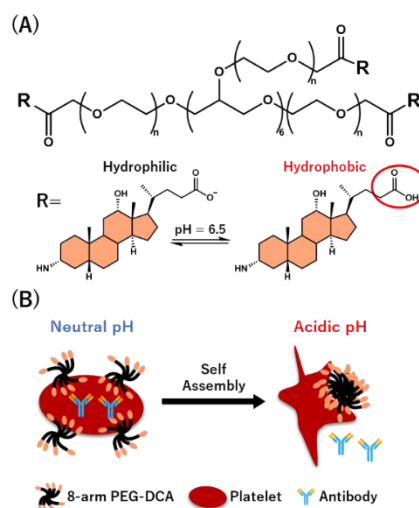


Figure 1. (A) The chemical structure of cell designer molecules. (B) The conceptual illustration of 8-arm PEG-DCA mediated cell membrane disruption and antibody release from platelet in response to weakly acidic environment.