

免疫細胞との相互作用を再現する がん創薬研究培養システムの構築

Rebello SP, Pinto C, Martins TR, et al.
3D-3-culture: A tool to unveil macrophage plasticity in the tumour microenvironment.
Biomaterials. 2018 ; **163** : 185-97.

再生医療には、細胞移植、組織工学、創薬研究、および遺伝子治療の4つの柱がある。これらのいずれの領域においても、事業化に向けて研究開発が進められている。本論文は、その中の創薬研究の新しい方向性を示す報告である。創薬研究の主なターゲットは、薬の活性に加え、代謝の毒性をヒト細胞を用いて *in vitro* で評価することである。しかし、これらの評価成績が動物とヒトの間で違いがあり、しばしば薬の実用化を妨げている。抗がん剤の開発では、ヒトでの治療効果や副作用が、細胞培養での結果と大きく異なることが問題となっている。この要因として、体内では、がん細胞は周辺の細胞と相互作用しながら、生存していることが挙げられる。特に、免疫細胞との相互作用は、がん細胞の機能や抗がん剤抵抗性に大きく影響することが知られている。

免疫細胞であるマクロファージには、大きく炎症性(M1)と修復性(M2)の2つの性質をもつ集団が存在する。がん細胞は、周辺に存在するマクロファージをM2型に変化させ、免疫学的な攻撃から逃れている。今回、この現象を *in vitro* 培養系で再現させ、抗がん剤の治療抵抗性を評価できるこ

とが報告された。ヒト非小肺がん細胞(NSCLC)からなるスフェロイドとヒトがん関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast ; CAF)およびヒト単球の3種類をアルギン酸ハイドロゲルに包埋し攪拌培養が行われた。このシステムは長期培養が可能であり、3種類の細胞が相互作用することで、単球のM2マクロファージへの性質転換が確認された。これにともない抗がん剤のがん細胞殺効果が減弱されることもわかった。これらの結果はヒトがん治療においてしばしば問題となっている薬耐性現象を *in vitro* で再現している。がん細胞はその周辺微細環境(tumor microenvironment ; TME)によって、その機能を変化させる。今後のがん創薬研究には、多種類の細胞が3次元で相互作用できる培養系の構築が必要不可欠となる。この分野には、これまで細胞移植や組織工学で得られた材料、技術が大いに役立つと考えられる。TMEを考慮した、より効果の高いがん治療を目指した創薬研究の発展に期待したい。

京都大学ウイルス・再生医科学研究所
生体材料学分野
田畑 泰彦