

**血液を「隠れ蓑」に使うナノ粒子で、
最も治療困難な乳がんにも挑む
— 光熱療法・免疫抑制解除・自然免疫活性化の三位一体戦略 —**

【発表のポイント】

- 液体金属^(注1)をコアに持つナノ粒子を、血液成分を「隠れ蓑」にして免疫細胞による排除を回避し、腫瘍への薬物集積量を約5倍に向上させました。
- がんの免疫逃避の主因である制御性T細胞（Treg）^(注2)を腫瘍内から選択的に除去し、「がんの免疫ブレーキ」を解除することに成功しました。
- 近赤外線レーザー照射により腫瘍を加熱・破壊すると同時に、内包したSTINGアゴニスト^(注3)を腫瘍内で放出し、自然免疫を強力に活性化させることで、原発巣の完全消失と肺転移の劇的な抑制を同時に達成しました。
- マウスモデルの実験において、難治性の三陰性乳がん（TNBC）^(注4)の原発腫瘍を100%完全消退させ、肺転移を90%以上抑制し、観察期間70日を超える長期生存を実現しました。

【概要】

三陰性乳がん（TNBC）は、最も悪性度の高い乳がんサブタイプであり、診断から5年以内に遠隔転移を起こすリスクが他の乳がんの約3倍に達します。免疫チェックポイント阻害薬^(注5)が一部の患者には有効ですが、その恩恵を受ける患者は20%未満にとどまり、腫瘍内に蓄積した制御性T細胞（Treg）による強力な免疫抑制が主因として挙げられています。

東北大学 多元物質科学研究所の都 英次郎 教授（北陸先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 客員教授）の研究グループは、液体金属ナノ粒子を全血バイオミメティックコーティング^(注6)で包み、制御性T細胞を標的とする抗体と免疫賦活物質 STING アゴニストを搭載した多機能ナノプラットフォーム「B-LM-DMX- α CD25」を開発しました（図1）。

正所性4T1乳がんモデル^(注7)マウスを用いた検証では、全治療群において原発腫瘍の完全消退を達成し、実験的肺転移モデルでは転移巣結節数を90%以上減少させ、中央生存期間70日超という顕著な成果を示しました。

本研究成果は、材料科学・医学分野の国際的権威ある学術誌 Advanced Science に、2026 年 8 月 11 日付けでオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

乳がんは女性における最も多いがん種の一つであり、そのうち TNBC は全乳がんの約 15～20%を占める最難治性のサブタイプです。既存の免疫療法（免疫チェックポイント阻害薬）は一部の固形腫瘍に有効性を示す一方で、TNBC では腫瘍微小環境（TME）^{（注8）}に高密度に浸潤した制御性 T 細胞（Treg）が免疫応答を強力に抑制するため、奏効率は 20%未満に留まります。Treg は免疫抑制性サイトカイン（IL-10、TGF- β ）を分泌して細胞傷害性 T 細胞の活性化を阻害し、転移性の伝播を促進する免疫微小環境の「司令塔」として機能します。乳がん患者の腫瘍内に FOXP3 陽性 Treg が多く存在するほど、無再発生存率・全生存率が低下することが臨床的に示されており、Treg の選択的除去が有望な治療戦略として期待されています。

一方、ガリウムベースの液体金属ナノ粒子は、50%を超える優れた光熱変換効率^{（注9）}と高い生体適合性を持つ新世代の光熱変換材料として注目されていますが、水中での凝集しやすさや免疫細胞による急速な排除が、臨床応用の大きな障壁となっていました。

今回の取り組み

本研究グループは、全血バイオミメティックコーティングという独自のアプローチを採用し、合成ナノ粒子を複雑な膜成分の精製・再構築なしに一工程で、血液成分でコーティングすることを可能にしました。このコーティングにより、ナノ粒子は「自己（self）」として認識され、免疫細胞による排除を回避します。コーティングに含まれる CD47 などのタンパク質が「eat me」シグナルを発するマクロファージの食作用を抑制し、腫瘍への到達効率を飛躍的に高めます。

今回開発した多機能ナノプラットフォーム「B-LM-DMX- α CD25」は以下の特徴を持ちます。粒子サイズは約 171 nm で分散均一性が高く（多分散指数 < 0.2）、7 日以上の保存安定性を確認しました。光熱変換効率は約 54%と、金ナノロッドをはじめとする既存の光熱変換材料を上回ります。STING アゴニスト DMX（5,6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸）の封入効率は 95.7%以上という高い値を達成し、レーザー照射なしではほとんど薬剤が漏れ出ない（<5%）一方、近赤外線レーザー（808 nm、1.0 W）照射後 15 分以内に約 90%が放出されるオンデマンド型の薬物放出を実現しました。抗 CD25 抗体の結合効率はほぼ 100%で、腫瘍内の Treg を選択的に除去するのに十分な抗体密度が確保されています。

B-LM-DMX- α CD25 は、以下の 3 つの治療作用が連動する三位一体の治療メカニズムにより、相乗的な抗腫瘍免疫を引き出します（図 2）。

第一に、制御性 T 細胞の選択的除去です。ナノ粒子表面の抗 CD25 抗体が腫瘍内 Treg を標的とし、その細胞数を 80%以上減少させます。これにより腫瘍微小環境の免疫抑制が解除され、後続の免疫応答の舞台が整います。

第二に、光熱療法による免疫原性細胞死^{（注10）}の誘導です。近赤外線レーザー

照射により腫瘍温度を5分以内に58℃まで上昇させ、がん細胞を熱で破壊します。この過程で腫瘍関連抗原（TAA）^{（注11）}や危険シグナル分子（DAMP）^{（注12）}が大量に放出され、免疫応答の「スターター」となります。

第三に、STING 経路の活性化です。レーザー照射と連動して DMX が腫瘍内に放出され、cGAS-STING-TBK1-IRF3 シグナル経路^{（注3）}を活性化します。これにより樹状細胞が成熟して TAA 提示能力が高まり、インターフェロン β 産生が誘導されて腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞（CTL）の育成が促進されます。

研究チームは、インビトロおよびインビボでの有効性を検証しました。

細胞実験では、難治性の多剤耐性 EMT-6/AR1 細胞に対してレーザー照射下で選択的な細胞死（生存率<15%）を誘導し、正常肺線維芽細胞 MRC-5 の生存率（>40%）を大きく上回る選択性を示しました。

生体内実験においては、血液コーティングにより従来の合成高分子コーティングナノ粒子（DSPE-LM）と比べてマクロファージによる取り込みが 50% 以上抑制され、腫瘍への集積量が約 5 倍に向上することが確認されました。

正所性 4T1 乳がんモデルでは、B-LM-DMX- α CD25+レーザー照射群で全例が腫瘍完全消退を達成し、肺転移モデルでは転移結節数が対照群（PBS）と比較して 90%超減少、肺重量も正常マウスとほぼ同等に維持され、観察期間 70 日超の長期生存が示されました。

免疫組織化学染色と定量的 RT-PCR^{（注13）}による分子レベルの解析により、以下の変化が確認されました。*Foxp3*・*IL-10* の発現が 70%以上低下し（Treg 除去の確認）、CD3 陽性 T 細胞が 13 倍超、NK 細胞^{（注14）}（NKp46 陽性）が大幅増加し、樹状細胞が約 11 倍増加しました。また、細胞傷害性マーカーであるグランザイム B（*Gzmb*）の遺伝子発現が 3.07 倍、IFN- γ （*Ifng*）が 3.29 倍上昇し（腫瘍特異的 CTL の活性化の確認）、STING シグナル関連遺伝子（*Tmem173*・*Ifnb1*・*Cxcl10*）が有意に増加しました。これらの知見は、局所治療が全身性の抗腫瘍免疫へと転換するメカニズムを分子・組織・機能の 3 レベルで実証しています。

今後の展開

本研究で開発したプラットフォームは、TNBC にとどまらず、様々な固形腫瘍への応用拡大が期待されます。今後は、異なる標的抗体や免疫調節剤の組み合わせによる他がん種への展開、NIR-II ウィンドウレーザーや光ファイバーを用いた深部腫瘍への適用、長期免疫記憶の評価と再チャレンジ実験による予防的効果の検証、GLP 準拠の反復投与毒性試験を含む前臨床開発パッケージの整備を進める予定です。

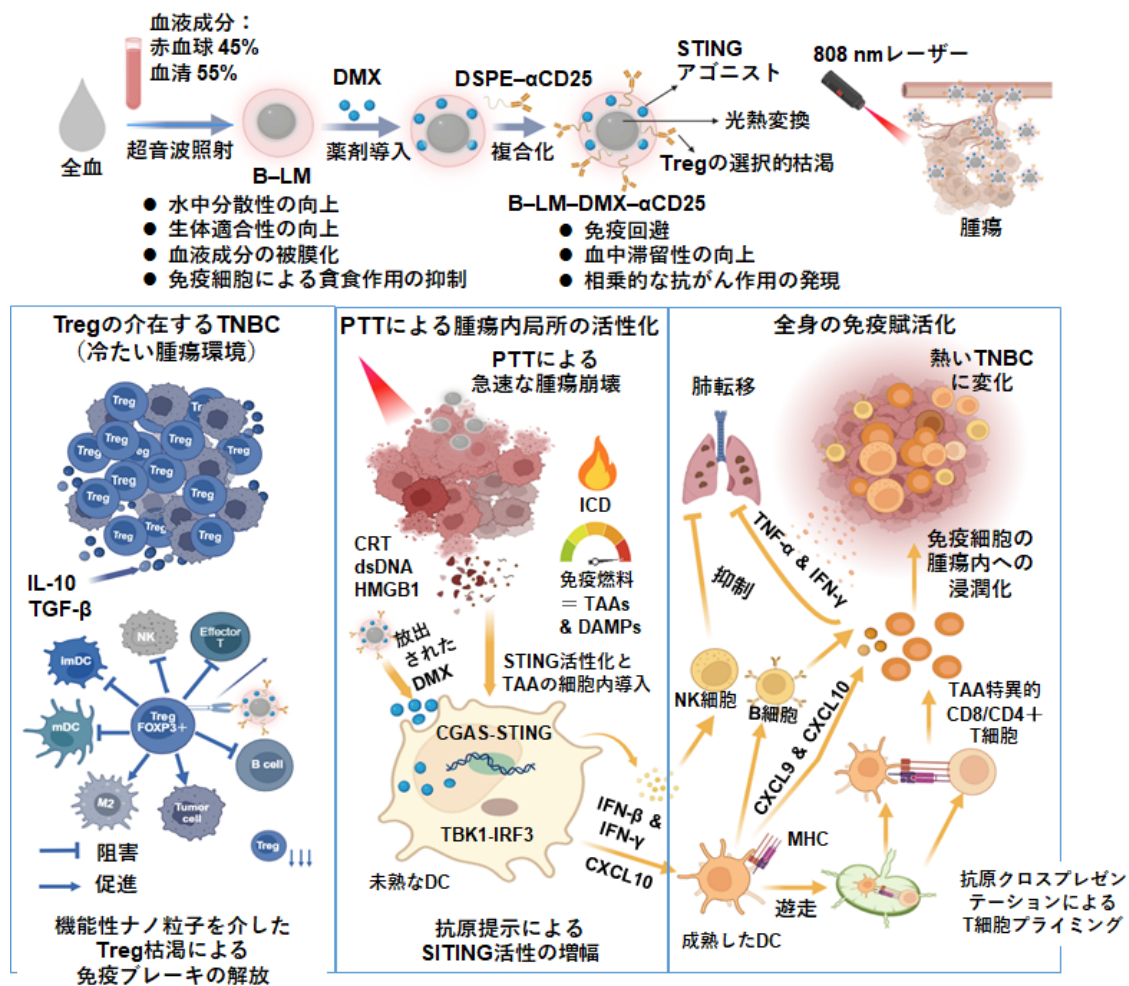


図 1. 本研究の概念 (B-LM-DMX- α CD25 の設計と三位一体の治療メカニズム)

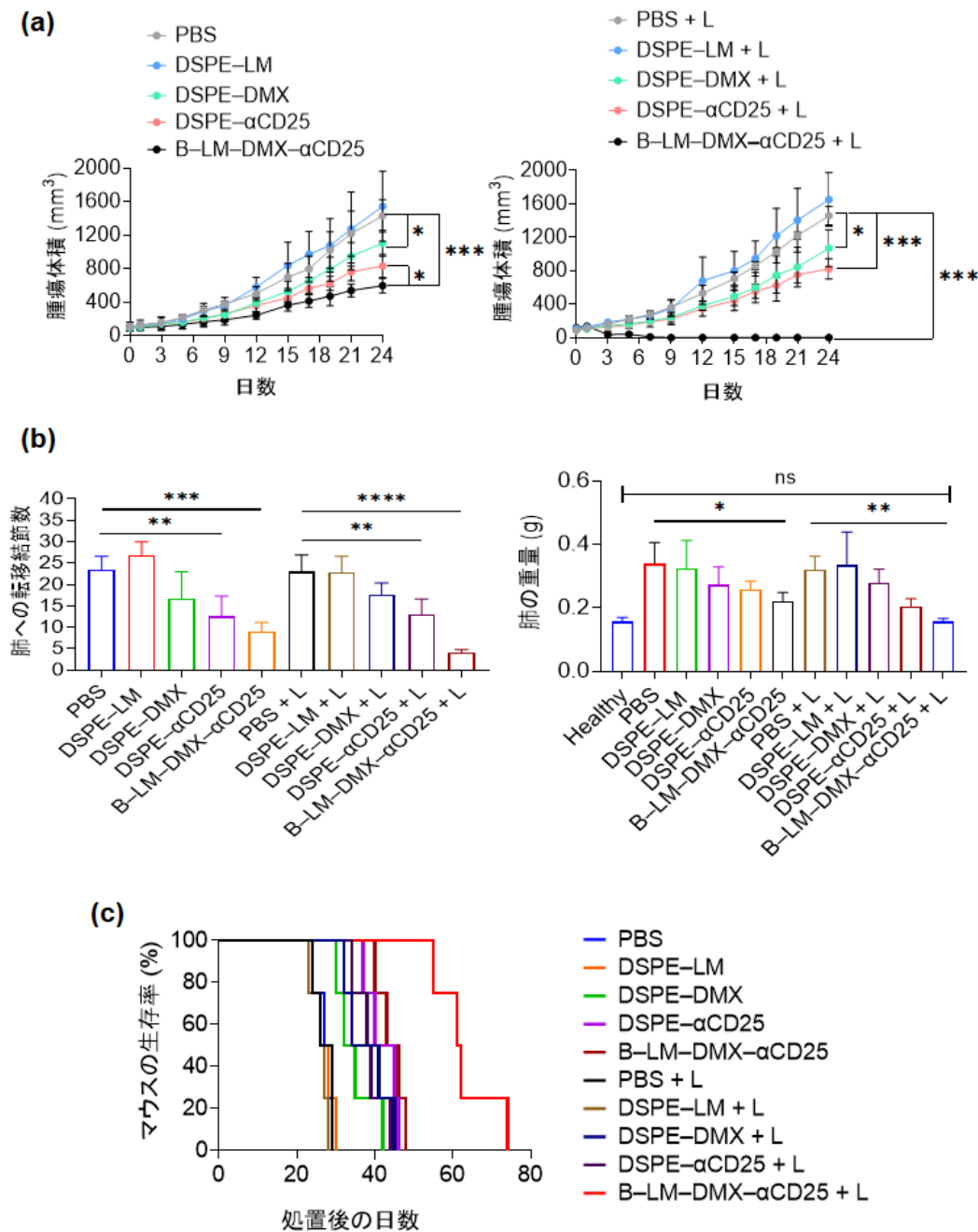


図 2. マウスを用いた抗腫瘍効果と生存率の検証

- (a) 腫瘍体積の経時変化（治療開始からの日数）：各群のマウスに治療を行い、腫瘍の大きさを継続的に観察しました。B-LM-DMX- α CD25+近赤外線レーザー照射群では、観察期間を通じて全例において腫瘍が完全に消失しました。他の治療群では腫瘍の増大が確認されました。
- (b) 肺転移結節数と肺重量（治療後 24 日目）：B-LM-DMX- α CD25+レーザー照射群では、PBS 対照群と比べて肺転移結節数が 90%超減少し、肺重量も正常マウスとほぼ同等に維持されました。
- (c) 生存率（カプランマイヤー曲線）：B-LM-DMX- α CD25+レーザー照射群では中央生存期間が 70 日を超え、他の全治療群を大幅に上回る生存延長効果が示されました。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 基盤研究（A）（JP23H00551）、挑戦的研究（開拓）（JP25K21827）、地域中核・特色ある研究大学強化促進事業（JPMJTR22U1）、JST 共創の場形成支援プログラム（JPMJSF2318）の支援を受けて実施されました。

【用語説明】

注1. 液体金属：ガリウム・インジウムなどの金属を配合した常温付近で液体状態を示す合金。生体適合性が高く、近赤外線を吸収して効率よく熱エネルギーへ変換する性質（光熱変換効率 >50%）を持ち、がん治療への応用が期待されている次世代光熱変換材料。（Liquid Metal, LM）

注2. 制御性 T 細胞（Treg）：免疫応答を抑制する方向に働く T 細胞の一種。がんの腫瘍微小環境において免疫逃避の主役を担い、FOXP3 を特徴的な転写因子として発現する。腫瘍内の Treg 密度が高いほど予後が悪化することが乳がん患者での臨床データで示されている。

注3. STING アゴニスト、cGAS-STING-TBK1-IRF3 シグナル経路：STING（Stimulator of Interferon Genes）は自然免疫の中核を担う細胞内センサーであり、活性化されるとインターフェロン β をはじめとする炎症性サイトカインの産生を促し、樹状細胞の成熟や細胞傷害性 T 細胞の誘導を引き起こす。STING アゴニストはこの経路を人工的に活性化する化合物で、本研究では DMX（5,6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸）を使用。

注4. 三種陰性乳がん（TNBC）：エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2（ヒト上皮成長因子受容体 2 型）のいずれも発現しない乳がんのサブタイプ。乳がん全体の約 15~20%を占め、分子標的療法が適用できないため化学療法への依存度が高く、早期再発・遠隔転移リスクが最も高い悪性度の高いがん。

注5. 免疫チェックポイント阻害薬：がん細胞が免疫細胞の攻撃を回避するために利用するシグナル経路（チェックポイント）を遮断する薬剤。PD-1/PD-L1 や CTLA-4 を標的とする抗体薬が代表例。TNBC では腫瘍微小環境の免疫抑制が強く、単独での奏効率は 20%未満にとどまる。

注6. 全血バイオミメティックコーティング：（血液擬似化被覆）ナノ粒子を患者・動物の全血と混合し、超音波処理によって血液成分（タンパク質、リン脂質、CD47 などの免疫回避シグナル分子）をナノ粒子表面に直接吸着させる手法。赤血球膜の精製・再構築を必要とせず、天然の血液タンパク質コロナを保持したまま「自己」として認識させることができる。

注7. 正所性 4T1 乳がんモデル：マウスの乳腺脂肪体に 4T1 腫瘍細胞を移植した、ヒト TNBC の臨床像を高度に再現する動物モデル。急速な腫瘍増殖と自然発生的な肺転移を示すため、TNBC の前臨床試験のゴールドスタンダードとして広く用いられる。

注8. 腫瘍微小環境（TME）：腫瘍細胞の周囲に存在する免疫細胞、血管、線維芽細胞、分泌タンパク質などの総体。Treg や M2 型マクロファージによる免疫抑制性の TME は、がんの免疫逃避を促進し、免疫療法の効果を著しく低下させる主要因の一つ。

注9. 光熱変換効率：光エネルギーを熱エネルギーへ変換する効率の指標（%）。値が高いほど少ないレーザー出力で高い温度上昇が得られる。本研究の B-LM-DMX- α CD25 は約 54% を達成し、代表的な光熱変換材料である金ナノロッド（約 21%）を大幅に上回る。

注10. 免疫原性細胞死：単なる細胞死ではなく、免疫応答を活性化する様式での細胞死。熱ストレスなどによって死にゆくがん細胞が、カルレティキュリン（細胞表面）、HMGB1（細胞外放出）、ATP などの「危険シグナル」（DAMP）を放出し、周辺の樹状細胞やマクロファージを活性化して抗腫瘍免疫を誘導する。（ICD）

注11. 腫瘍関連抗原（TAA）：腫瘍細胞に特異的・優先的に発現するタンパク質。免疫原性細胞死によって TAA が放出されると、樹状細胞に取り込まれて抗原提示され、腫瘍特異的な T 細胞応答の起点となる。

注12. 危険シグナル分子（DAMP）：Damage-Associated Molecular Patterns の略。細胞が損傷を受けた際に放出する内因性分子群（HMGB1、ATP など）。免疫細胞上のパターン認識受容体と結合して炎症・免疫応答を誘導し、ワクチン効果を増強する「アジュバント」として機能する。

注13. 定量的 RT-PCR：組織内の遺伝子発現量を mRNA レベルで定量的に測定する手法。本研究では 12 種の免疫関連遺伝子を対象に解析を行い、STING シグナルの活性化、Treg 除去、細胞傷害性 T 細胞の誘導を分子レベルで確認した。

注14. NK 細胞：Natural Killer 細胞。自然免疫の中核を担うリンパ球の一種。MHC 分子（HLA）を発現しないがん細胞を認識して直接破壊できる。転移腫瘍細胞への抗転移免疫において特に重要な役割を担う。

【論文情報】

タイトル : Blood Cell-Camouflaged Liquid Metal Nanoconjugates Orchestrate Treg Depletion and STING-Amplified Photothermal Immunity for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Therapy

著者 : Nina Sang, Eijiro Miyako*

*責任著者 : 東北大学多元物質科学研究所 教授 都 英次郎

掲載誌 : Advanced Science

DOI : 10.1002/adv.77069

URL : <https://doi.org/10.1002/adv.77069>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学多元物質科学研究所

教授 都 英次郎 (みやこ えいじろう)

TEL: 022-217-6597

Email: eijiro.miyako.e2@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学 多元物質科学研究所 広報情報室

TEL: 022-217-5198

Email: press.tagen@grp.tohoku.ac.jp

北陸先端科学技術大学院大学 広報・学生獲得推進室

TEL: 0761-51-1032

Email: kouhou@ml.jaist.ac.jp