

M2 型マクロファージを組み込んだマイクロ腫瘍モデルの構築及びナノ粒子取り込み評価への応用

(立教大院理¹・九大院シス生²・九大院工³) ○初田理紗¹・目野敬大²・神澤大志²・章逸汀¹・岸村顕広³・佐々木直樹¹

Evaluation of nanoparticle uptake in a microfluidic platform incorporating M2 macrophage (¹Graduate School of Science, Rikkyo University, ²Graduate School of Systems Life Sciences, Kyushu University, ³Faculty of Engineering, Kyushu University) ○Risa Hatsuta,¹ Keita Meno,² Hiroshi Kamizawa,² Yiting Zhang,¹ Akihiro Kishimura,³ Naoki Sasaki¹

Nanoparticles have been widely utilized for tumor-selective drug delivery. M2 macrophage promotes tumor growth and may influence nanoparticles uptake by tumor cells. Therefore, an experimental model to co-culture these cells and to evaluate nanoparticle uptake is required. In this study, we constructed a microfluidic platform to culture M2 macrophage embedded tumor spheroid and evaluated the uptake of liposomes and PEGylated polyion complex vesicles (PICsome) into spheroid. PICsome with a mismatched cationer-anioner length showed enhanced cell internalization. Spheroids with M2 macrophages showed a reduction in PICsome uptake compared to spheroids without M2 macrophages.

Keywords : Microfluidics; Nano-DDS; Tumor Microenvironment

腫瘍組織には、腫瘍の増殖を促進する抗炎症性の M2 型マクロファージが多く存在する。よって、腫瘍選択的な送達が可能ナノ粒子の評価もこれらの細胞の共培養下で行う必要があると考えた。本研究では、数百 μm 程の流路を形成したマイクロ流体デバイスで腫瘍細胞と M2 型マクロファージを共培養し、ナノ粒子の取り込み評価を行うこととした (図 1)。

腫瘍細胞と M2 型マクロファージの混合比が 1:0、3:1、1:1、1:3、1:9 の細胞塊を作製し、マイクロ流体デバイスにフィブリンゲルと共に導入した。蛍光標識リポソーム及びポリイオンコンプレックス型ベシクル (PICsome) [1] を細胞に曝露し、24 時間後に蛍光観察した。細胞部分の輝度と背景の輝度から取り込み量を算出した。

細胞塊に含まれる M2 型マクロファージの濃度は、細胞塊全体のナノ粒子取り込み量には影響を与えなかった。これは、腫瘍細胞と M2 型マクロファージのリポソーム取り込み量が同等だったためだと考えられる。一方、細胞塊に含まれる M2 型マクロファージの濃度が高くなると、PICsome の取り込み量は減少した。これは、M2 型マクロファージが PICsome を取り込みにくいと想定され、また、ポリアニオンよりもポリカチオンの重合度が高い PICsome は重合度が同程度のものに比べて、よく取り込まれた。以上のことから、M2 型マクロファージやフィブリンゲルの影響を考慮した評価系を構築できたといえる。

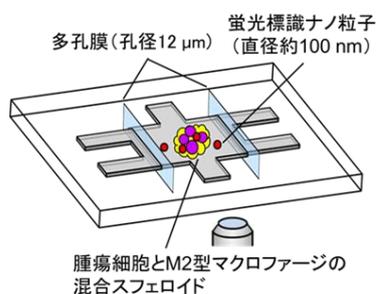


図 1 本研究の構想.

1) F. Aulia, A. Kishimura, *et al.*, *J. Mater. Chem. B*, 12, 1826 (2024)