

26KB-am07

腫瘍血管傷害性T細胞の創製とその養子免疫療法への応用

○金川 尚子¹, 柳川 達也¹, 井口 香菜子¹, 向 洋平¹, 吉岡 靖雄^{1,2}, 岡田 直貴¹,
中川 晋作^{1,2} (¹阪大院薬, ²阪大MEIセ)

【背景・目的】 癌患者から単離した細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を癌抗原特異的に活性化し、これを再び患者に投与する養子免疫療法は、次世代の癌治療戦略として期待されながらも、未だ著効を示した臨床試験成績が得られていない。この原因の一つとして、患者に移入した CTL の低い腫瘍集積性が挙げられる。そこで我々は、腫瘍血管内皮細胞に高発現している血管内皮増殖因子受容体 (flk1) に着目し、flk1 に対する一本鎖抗体 (anti-flk1 scFv) を細胞表面に発現させるアプローチが、移入 CTL の腫瘍組織集積性の改善に極めて有効であることを報告してきた。今回は、anti-flk1 scFv と T 細胞受容体 (TCR) 細胞内ドメインとを融合した chimeric TCR を発現させた CTL (cTCR-CTL) を創製し、この遺伝子改変 CTL の機能特性と養子免疫療法における有用性を評価した。

【方法】 C57BL/6 マウスから単離した CD8⁺ T 細胞を抗 CD3 抗体で活性化し、レトロウイルスベクターを用いて cTCR 遺伝子を導入した。調製した cTCR-CTL の flk1 発現細胞に対する傷害活性は ⁵¹Cr-release assay にて評価した。また、C57BL/6 マウスに B16BL6 腫瘍細胞を皮内接種し、腫瘍の長径が約 6 mm の時点で cTCR-CTL を移入して経日的な腫瘍体積変化をモニタリングした。

【結果・考察】 cTCR-CTL は flk1 発現細胞に特異的な傷害活性を発揮し、CTL 表面に発現させた cTCR が、anti-flk1 scFv 介在性の flk1 認識と TCR 細胞内ドメイン介在性のシグナル伝達という二つの機能を併せ持つことが確認された。また、cTCR-CTL を移入した B16BL6 担癌マウスにおいては非常に強力な腫瘍増殖抑制効果が観察された。これらの結果は、cTCR-CTL を用いた養子免疫療法が、移入 CTL の腫瘍集積性を向上させるばかりでなく、腫瘍血管傷害に基づく効果的な腫瘍退縮を誘導できることを示すものである。