

27V-am09S

免疫抑制性シグナル回避能を付与した T 細胞医薬の創製と機能解析
○重松 知樹¹, 藤原 健人¹, 立花 雅史¹, 岡田 直貴¹ (¹阪大院薬)

【背景・目的】抗 CD19 CAR-T 細胞療法の FDA 承認に象徴されるように、近年、遺伝子改変 T 細胞をがん患者に投与する養子免疫療法の開発が活況を呈しており、欧米では様々なプロトコルによる臨床研究/臨床試験が進められている。しかし本療法は、血液系がんに対して高い治療効果を発揮するものの固形がんに対する有効性は乏しく、その一因として投与 T 細胞が腫瘍微小環境における免疫抑制機構によって機能不全に陥っていることが考えられる。そこで本研究では、代表的な免疫抑制機構である PD-L1/PD-1 に関して着目し、この免疫抑制性シグナルを阻害して本来のがん特異的機能を十分に発揮できる T 細胞医薬の創製に取り組んでいる。

【方法・結果・考察】抗 PD-L1 抗体 (clone MIH5) 由来の一本鎖抗体 (scFv) を構築し、PDGFR の膜貫通領域を結合した MIH5 scFv-PDGFR、ならびに CD28 の膜貫通領域と細胞内シグナル伝達領域を結合した MIH5 scFv-CD28 の 2 種類の PD-L1 結合性膜型分子を作製した。これらの遺伝子をレトロウイルスベクターにより T 細胞に導入すると、いずれも一過性に高い発現を示したが培養経過に伴って発現レベルは低下した。遺伝子導入 4 日後の T 細胞を PD-L1 固相化プレートに播種し、抗 CD3 抗体による増殖刺激を行ったところ、control T 細胞では PD-L1 の固相化濃度に依存した増殖抑制が認められたのに対して、2 種類の改変 T 細胞においては増殖抑制回避効果が認められた。一方、PD-L1 高発現細胞に対する傷害性試験においては、いずれの改変 T 細胞とも期待した PD-L1/PD-1 シグナル回避効果を発揮することができず control T 細胞と同等の傷害活性に留まった。この原因として、PD-L1 結合性膜型分子の発現レベルが効果発揮に十分ではないことが疑われたため、現在、これら分子の発現強度を維持するためのアプローチを試みている。