

21J-am01S

PD-L1/PD-1 シグナル阻害能を付与した抗がん 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 (阪大院薬)

【背景・目的】近年、遺伝子改変 T 細胞を用いた免疫療法が画期的ながん治療戦略として脚光を浴びている。しかし、固形がんには有効性が発揮されにくく、その要因の一つに免疫抑制性の腫瘍微小環境における投与 T 細胞の機能不全が挙げられる。そこで我々は、PD-L1/PD-1 シグナルに対する阻害能を付与することで腫瘍微小環境においても十分に機能発揮できる T 細胞医薬の創製に取り組んでいる。

【方法】独自に設計・構築した膜型 PD-L1 結合分子の遺伝子をレトロウイルスベクターによりマウス T 細胞に導入し、細胞膜上発現プロファイルを FCM 解析した。また、膜型分子を発現させた T 細胞の PD-L1/PD-1 シグナル存在下での抗原特異的な増殖活性を BrdU-uptake 法により、細胞傷害活性を FCM 解析により評価した。

【結果・考察】構築した膜型 PD-L1 結合分子は PD-L1 に対する結合性を保持したまま T 細胞膜上に発現させることができた。コントロール T 細胞は PD-L1 刺激強度に依存して抗原特異的な増殖活性が低下したのに対して、膜型分子を発現させた T 細胞では増殖抑制に対する回避効果が認められた。また膜型分子発現 T 細胞は、PD-L1 を高発現させた標的細胞に対してコントロール T 細胞よりも高い傷害活性を示した。以上の結果より、膜型 PD-L1 結合分子の発現が、PD-L1/PD-1 シグナル阻害に基づく T 細胞機能不全の回避に機能的・効果的であることが示された。しかし、膜型分子発現 T 細胞は培養日数経過とともに膜型分子の発現を著しく低下させることが判明し、その原因が T 細胞活性化に伴って自身に発現する PD-L1 との結合による膜型分子のターンオーバー促進にあることが示唆された。そこで膜型 PD-L1 結合分子発現ベクターに PD-L1 に対する siRNA 発現ユニットを搭載することで、T 細胞での膜型分子発現を高く維持できるアプローチに取り組んでいる。