

改変抗体を応用したがんに対する新規免疫療法の開発研究

越智俊元

愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学講座
愛媛大学 プロテオサイエンスセンター 免疫制御学部門

【研究の背景】

がんに対する T 細胞免疫療法の研究開発が進んでいる。難治性がんに対しても効果が期待できることから新たな治療法として周知されるようになった。本治療法をさらに発展させ、多くのがん患者に適応するためには、コストを抑えることと、有効性ならびに安全性を高めることが重要である。二重特異性抗体(BsAb: Bispecific Antibody)は、患者体内 T 細胞を活性化してがん細胞のみを選択的に排除することが可能となる抗体製剤であり、新たな免疫療法製剤として期待されている。しかし一方で、その合成が煩雑であることなど、いくつかの解決すべき課題を抱えている。

【目 的】

我々は、実臨床で用いられている既存のがん特異的抗体タンパクを、簡単な方法を用いて修飾することで、コストを抑えて BsAb を作製するための新たな技術を開発した。本技術を応用して、がん特異的抗体をもととした様々な BsAbs (neo-BsAbs) パネルを作製する。従来の抗体製剤に備わる ADCC 活性に加えて T 細胞活性も誘導できる neo-BsAbs を、がん患者に幅広く供給することを目的とした次世代型免疫療法の進展を目指す。

【方 法】

実臨床で用いられている抗ヒトCD20 抗体Rituximab、抗ヒトCD38 抗体Daratumumabをモデルとして用いた。我々の技術を用いてRituximab、Daratumumabを修飾し、neo-BsAbs (Rituximab_X、Daratumumab_X)を作製した。まず、Rituximab_X、Daratumumab_Xが標的細胞に特異的に結合することを検討した。次に、neo-BsAbs存在下において、ヒト末梢血T細胞がCD20 陽性あるいはCD38 陽性標的細胞株に対して特異的に反応することを検討した。また、各抗体単剤と同様にneo-BsAbs存在下においても、ヒト末梢血NK細胞が抗原特異的に活性化されることも比較検討した。加えて、Raji細胞株にluciferase遺伝子を導入したRaji/SLR細胞株を樹立した。これをNOGマウスに移植した後、*in vivo* 発光イメージング法を用いて生着を確認した。そして、NK細胞/T細胞とともにRituximab単剤、もしくはRituximab_XをRaji/SLR移植NOGマウスに輸注して、それぞれの抗腫瘍効果について比較検討した。

【結 果】

Rituximab_X、Daratumumab_X は、CD3 陽性 T 細胞株である Jurkat、CD20 もしくは CD38 を遺伝子導入して樹立した K562/CD20、K562/CD38 細胞株に特異的に結合した。また、neo-BsAbs 存在下において、ヒト末梢血未刺激 T 細胞および NK 細胞は、標的分子を特異的に認識してサイトカインを産生し、抗体単剤の場合と比較して標的細胞を強く傷害した。また、Raji/SLR を移植した NOG マウスに NK 細胞/T 細胞を輸注後、Rituximab、もしくは Rituximab_X を投与した。Rituximab 単剤投与で得られる抗腫瘍効果と比較して、Rituximab_X を用いた場合において同等以上の抗腫瘍効果が得られることが明らかとなった。

【考 察】

我々が新たに開発した手法によって、様々な抗体製剤をベースとして簡便に neo-BsAbs パネルを作製することが可能となる。本技術を用いれば、ADCC 活性を誘導する上で必要な抗体の保有する Fc 部分には干渉せず、加えて T 細胞活性を誘導することが可能となる。また、これまでに開発された BsAbs の多くにおいて、抗体が保持する 2 箇所の抗原結合部位のうち 1 箇所を T 細胞活性化部位に置き換える工夫がなされているが、本技術は抗体の抗原結合部位を 2 箇所とも保持することが可能であり、抗腫瘍効果の増強が期待できる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本技術を応用すれば、今後新たに開発される抗体製剤からも up-to-date に neo-BsAbs を作製することができるため、将来性と汎用性とを兼ね備えた技術開発と言える。本技術を用いて作製される neo-BsAbs パネルを用いれば、免疫療法の低コスト化、有効性と安全性の向上だけでなく、患者腫瘍細胞の抗原量や多様性に基づいて使用する neo-BsAbs を選択することも可能になると考えられ、その臨床的意義と貢献度は極めて高いと考えられる。

【参考・引用文献】

1. Sedykh SE, Prinz VV, Buneva VN, Nevinsky GA. Bispecific antibodies: design, therapy, perspectives. Drug Des Devel Ther. 2018;12:195-208.
2. Kontermann RE, Brinkmann U. Bispecific antibodies. Drug Discov Today 2015;20:838-47.