

HTLV-1 感染細胞除去のための新規光免疫分子/抗体複合体開発に向けた基盤研究

仲宗根秀樹

自治医科大学 分子病態治療研究センター 領域融合治療研究部

【研究の背景】

成人 T 細胞性白血病 (ATL) は、HTLV-1 の感染によって引き起こされる末梢性 T 細胞血液腫瘍である。その予後は極めて不良とされ早期に化学療法に抵抗性となる。同種造血細胞移植以外の根治術はないが、治療適応も限られており新規の治療薬開発が望まれている。申請者らは、長年 ATL に対する化学療法・同種造血幹細胞移植後の長期生存者を対象として、HTLV-1 特異的な細胞傷害性 T 細胞の T 細胞受容体 (TCR) 同定解析を行い、新規 TCR 遺伝子導入 T 細胞療法の可能性を模索してきた。その過程で、遺伝子導入 T 細胞と併用することで相乗効果を見込める薬剤の探索・開発も同時に行ってきた。最近、申請者らは共同研究者 (慶応大学薬学部 花岡健二郎教授) とともに、近赤外線照射により初めて細胞傷害性を発揮する新規光免疫分子 (SiPc-1、特願 2023-122057) の開発に成功した。そこで、HTLV-1 感染細胞に対する新規治療薬シーズに向け SiPc-1 を利用した光免疫療法 (photo-immunotherapy, PIT) の可能性を探ることとした。

【目 的】

HTLV-1 感染細胞特異的抗原の探索および特異抗原に対する抗体と SiPc-1 との複合体合成を行い、その傷害性効果・特性の確認を行う。

【方 法】

- ① HTLV-1 感染細胞/ATL 細胞に高発現している細胞表面抗原を RNA-seq および FACS で確認し、標的抗原を選択。
- ② 標的抗原に対する抗体を選択。SiPc-1 との複合体の合成。
- ③ HTLV-1 感染細胞株および患者検体を用いて、抗体・SiPc-1 複合体の抗腫瘍効果および特異性の確認。

【結 果】

- ① RNA-seq を用いて、HTLV-1 感染細胞や ATL 細胞に特異的に発現している抗原 (IL2RA (CD25)、CCR4、CADM1、ITG8、CD70 など) を同定した。
- ② 標的とする細胞表面抗原に対する抗体の中で、すでに薬剤として市販されており腎移植時の拒絶予防として認可されている、抗 IL2R 抗体の basiliximab を選択した。共同研究者によって、効率的に basiliximab と SiPc-1 抗体複合体 (bas-SiPc-1) の合成が可能であった。
- ③ 薬剤投与群として、Basiliximab のみ、SiPc-1 のみ、bas-SiPc-1 のみの 3 パターンを HTLV-1 感染細胞株に投与した。その後、組織透過性が高く侵襲性の低い近赤外光を照射し、bas-SiPc-1 群だけに、細胞障害性が確認できるかの検証を行った。予想通り、細胞傷害性は、IL2RA を発現している HTLV-1 感染細胞株だけで認められ、IL2RA を発現していない非感染性細胞株では細胞傷害性が認められなかった。また、HTLV-1 感染細胞株でも、bas-SiPc-1 を投与し、かつ近赤外光を照射したときだけに細胞傷害性が認められた。basiliximab や SiPc-1 の単体投与例では、細胞傷害性は認めなかった。

【考 察】

PIT については、最近切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対して保険収載されるなど新しい治療法としても脚光を浴びつつある。これは、IR700 という化合物を利用して、波長 700nm の近赤外線を吸収して化学変化を起こし発熱することで、癌にダメージを与えている。今回、共同研究者とともに開発することができた SiPc-1 も、近赤外光領域の波長で効果を発揮し、IR700 よりさらに簡易的な方法で合成できる。この SiPc-1 は、抗 IL2RA 抗体 (basiliximab) との複合体 (bas-SiPc-1) も合成可能であり、さらに HTLV-1 感染細胞を特異的に傷害することを明らかにすることができた。特異抗体と SiPc-1 の複合体による細胞傷害性は、従来の古典的な化学療法とは異なり、①抗体を利用した特異性の向上、②近赤外光を照射時のみ傷害性が発揮することによる安全性の向上が期待できる。今後、前臨床としてマウスモデルでの検証も予定しており、光免疫分子を用いた研究ツールに加え、新たな治療戦略の開発の基盤になることが期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

血液腫瘍に対する光免疫療法については、まだ知見に乏しく今後の研究が望まれる分野となっている。細胞製剤から PIT を応用した HTLV-1 感染細胞の除去や腫瘍の微小残存病変の除去なども期待され、造血幹細胞移植や CAR-T を含む細胞療法およびその他の免疫療法との併用など今後の臨床応用が期待される。

【参考・引用文献】

Fuse Y, Sasaki E, Tamaki M, Kawamura S, Ohno H, Yamada S, Yasunaga M, Takakura H, Hanaoka H, Kobayashi H, Nakasone H, Hanaoka K. Development of a silicon phthalocyanine analogue for near-infrared photoimmunotherapy and its application to HTLV-1-infected leukemic cells. *RSC Chem Biol.* 2025;6(10):1576-1584.