

Development of Novel NK Engagers Exploiting Antibodies and Evaluation of its Efficacy in Cancer Therapy

田川, 寛

<https://hdl.handle.net/2324/7362166>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (工学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名 : 田川 寛

論 文 名 : Development of Novel NK Engagers Exploiting Antibodies and Evaluation
of its Efficacy in Cancer Therapy
(抗体を利用する新規 NK エンゲージャーの開発とがん治療効果の評価)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

がんは先進国における主要な死因のひとつであり、日本では二人に一人が何らかのがんを発症すると言われている。人体には白血球をはじめとする免疫細胞が存在し、これらが協働して異物を排除する免疫システムが備わっている。通常、がん細胞はこの免疫システムにより排除されるが、一部のがん細胞はこのシステムを回避し、増殖を続け、腫瘍を形成する。

従来のがん治療法には、外科手術、薬物療法、放射線治療があるが、近年ではがん免疫療法が第四の治療法として注目されている。がん免疫療法は体内にもともと存在する免疫細胞を活用する治療法であり、副作用が少ないことが期待されている。特に、ナチュラルキラー (NK) 細胞は細胞膜表面に多数の活性化および抑制性受容体を持ち、これらを用いてがん細胞と正常細胞を正確に判別することができる。この NK 細胞を利用したがん免疫治療法の研究開発が盛んに行われている。

NK 細胞を活用する治療薬の一つに抗体医薬品がある。抗体医薬品はがん細胞の膜上の抗原に特異的に結合し、NK 細胞をがん細胞に動員して抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘導する。また、抗体医薬品は ADCC 以外にも、多くの免疫細胞や免疫タンパク質と協働してエフェクター効果を発揮する。しかし、抗体医薬品は大きな分子量と複雑な構造を持つため、その開発、生産、品質管理には高いコストがかかる。また、治療の過程で自己免疫系によって抗体医薬品に対する抗体 (ADA) が生産され、抗体医薬品が迅速に体内から除去され、治療効果が減少することが報告されている。

この問題を克服する治療法の一つとして、NK 細胞エンゲージャー (NKCE) が注目されている。この NKCE はがん細胞と NK 細胞をつなぐ分子であり、患者の体内にもともと存在する NK 細胞を利用し、移植や遺伝子改変を必要としない利点がある。NKCE には、がん細胞と NK 細胞を直接つなぐ方法と、抗体を介してつなぐ方法の 2 つの手法に大別される。

抗体を介してがん細胞と NK 細胞をつなぐ方法は、直接つなぐ方法に比べ ADCC による細胞傷害活性は低いと予想されるが、抗体を介することで多くのメリットがある。タンパク質は通常、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、リソソームで分解される。しかし、抗体のようなタンパク質は、胎児性 Fc 受容体 (FcRn) と結合することで、分解を回避して細胞膜表面に再移行する。この機構を利用する NKCE は、血中滞留性の向上が期待される。

抗体を利用する NKCE の代表的なものが抗体リクルート分子 (ARM) である。ARM は、標的結合末端と抗体結合末端からなる二価性分子である。従来の ARM は抗体の可変 (Fab) 領域に結合することで内因性抗体をがん細胞に動員するが、Fab 領域との結合親和性が一定でないため、治療効果

にばらつきが生じるという問題がある。この問題を解決するために、抗体の定常 (Fc) 領域を標的とする Fc 結合性抗体リクルート分子 (Fc-ARM) が開発された。Fc 領域は構造が保存されているため、Fc-ARM と抗体の親和性が一定であり、治療効果の均一性が期待できる。

本論文では、抗体の定常領域に着目した 2 つの新たな NKCE の開発を試みている。1 つ目の NKCE としては、抗体に位置特異的に抗原標的分子として葉酸を修飾した分子を開発している。従来の抗体修飾はリジンまたはシステイン残基を標的とするが、これらの残基を標的にする方法は位置特異的な修飾が難しく、抗体の構造安定性やエフェクター効果に影響を与える可能性がある。そこで、疎水性で存在量が少ないトリプトファンを標的とし、抗原標的分子を修飾した抗体ーリガンド複合体を開発している。Fc 領域に露出したトリプトファンはエフェクター効果の誘導に必要な Fc 受容体との結合位置と重ならず、修飾によるエフェクター機能の阻害を回避できる。作製した抗体ー小分子リガンド複合体は、リガンドががん抗原との結合を介してがん細胞に集積し、Fab の存在に関わらず ADCC を誘導した。また、すべての条件で細胞傷害が誘導され、小分子の修飾前後で抗体の Fab 結合能および ADCC 誘導能が維持されていることを確認している。

2 つ目の NKCE としては、タンパク質型の Fc-ARM を作製し、その機能を *in vitro* で評価している。過去の研究では、Fc-ARM と抗体、抗原の結合親和性が高いほど、より強い ADCC が誘導されることが示されている。従来の小分子を用いた Fc-ARM は、結合部位の数が制限され、結合親和性の向上に制約がある。しかし、タンパク質を用いた標的化方法は小分子に比べて多点での結合が可能で、より高い親和性を達成し、より高い ADCC 能が期待できる。抗体に対し一価または二価で結合する Fc-ARM をそれぞれ作製し、作製したタンパク質型 Fc-ARM は抗原を介してがん細胞へ抗体を集積し、タンパク質型 Fc-ARM を介した抗体の集積により ADCC を誘導することを確認している。

以上、本論文は、がん細胞に NK 細胞をリクルートし、これを活性化できる新規な分子の設計戦略と、その効果を評価して、新しいがん免疫療法の可能性を示している。これらの戦略のアイデアの本質は、生体分子を *in situ* でがん細胞にリクルートすることに特徴があり、他の内因性分子を標的とすることで、他のさまざまな疾患の治療にも応用できる可能性があり、将来的に関連する免疫疾患の治療法の確立に貢献することが期待できる。