

Development of Novel Cancer Immunotherapy Exploiting Innate Immune System based on Genetically Modified Cell or Protein Formulation

谷戸, 謙太

<https://hdl.handle.net/2324/7363615>

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 : 谷戸 謙太

論 文 名 : Development of Novel Cancer Immunotherapy Exploiting Innate Immune System based on Genetically Modified Cell or Protein Formulation
(遺伝子組換え細胞・タンパク質製剤に基づく自然免疫系を利用した新規がん免疫療法の開発)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

本論文では、既存のがん免疫療法の問題点である腫瘍組織の(1)免疫抑制環境、(2)不均一性と耐性獲得、を解決することを目的として、タンパク質分子および遺伝子組換え細胞を基にした自然免疫系を活用する新しいがん免疫療法を開発した。第2章では、NK細胞を用いた抗原に依存しない新たながん治療戦略「酸性pH応答性抗体リクルート分子(pH-ARM)」を提案し、pH-ARMを構成する2種類の分子(ヒトIgG結合モノボディと酸性pH応答性膜貫通ペプチド)をスクリーニングした。モノボディ8は高い親和性でヒトIgGと結合し、HER2結合性のARMとしてNK細胞を介した抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導することに成功した。さらに、新規酸性pH応答性膜貫通ペプチド(ATP4)は、酸性pHに応答して腫瘍への集積に成功した。モノボディ8とATP4からなるpH-ARMは、腫瘍の酸性環境に応答してNK細胞のADCCを誘導し、上述の問題を解決することが期待される。第3章では、腫瘍の免疫抑制環境に炎症を誘導し、免疫細胞を活性化する技術として、遺伝子組換えマクロファージ「MacTrigger」を開発した。MacTriggerは腫瘍に集積したのちに、M2分極に応答して、腫瘍壊死因子(TNF)- α を発現する。MacTriggerは担がんマウスにおいて有意に腫瘍の成長を抑制し、NK細胞やCD8⁺T細胞などの抗腫瘍免疫細胞の浸潤を誘導した。正常組織では、投与されたMacTriggerはM2分極せず、TNF- α を発現しなかったため、炎症は生じなかった。さらに、MacTriggerは、難治性がんとして広く知られている多形膠芽腫モデルマウスの生存期間を延長することにも成功した。第4章では、既存免疫療法として広く用いられている免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の反応性を高めるために、MacTriggerとの新しい併用療法を提案した。現在のICI治療では、免疫チェックポイント分子(PD-1/PD-L1)の発現が低いため、奏効率が低い(約10-25%)。そのため、MacTriggerとICIを併用することで問題点を解決可能であると考えた。実際、MacTriggerは、がん細胞、マクロファージ、CD8⁺T細胞上のPD-1/PD-L1の発現を増加させた。また、2種類のICI非応答モデルにおいて、aPD-1とMacTriggerを併用すると、aPD-1の治療効果が増強された。一方、肝臓や脾臓の正常組織では、MacTriggerによるPD-1/PD-L1の発現増加は生じなかった。これは投与されたMacTriggerがM2に分極せず、TNF- α を発現しなかったためである。第5章では、MacTriggerのヒトへの応用に向けて、プロモーターのスクリーニングを試みた。データ解析とqPCRの結果から、ヒトM2プロモーターとしてCCL22とALOX15を選択した。今後、この2種類のプロモーターを用いてヒト化MacTriggerを作製し、機能を評価する予定である。まとめると、本論文で提案・開発したNK細胞およびマクロファージを用いた新規免疫療法は既存のがん免疫療法の問題点を解決する可能性があり、これまでの免疫療法が薬効を示さなかった患者に対する新しい治療の選択肢となることが期待される。