

研 究 報 告 書
令和3年度：A課題

令和5年4月20日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 東京大学定量生命科学研究所

住 所 東京都 文京区 弥生 1-1-1

研究者氏名 清水 謙次

(研究課題)

T細胞の抗原応答性を標的とした免疫チェックポイント分子阻害法の開発

令和4年3月10日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたので
ご報告いたします。

▼目的

PD-1、CTLA-4、LAG-3などの免疫チェックポイント分子は、T細胞の過剰な免疫反応を制御する。一方、これらの分子の機能を抗体にて阻害すると、がん細胞に特異的なT細胞が活性化され、がんが排除され得ることが近年明らかとなり、がん研究・治療に変革をもたらされた。現在、複数種類の阻害抗体を組み合わせた併用療法の開発が進められているが、コストの上昇等が問題となっている。

申請者は先行研究において、PD-1が抗原応答性の低いT細胞を優先的に抑制することを明らかにした(Shimizu et al, PNAS, 2021)。また、他の免疫チェックポイント分子も同様の傾向を示すことを確認している。これらの結果から、T細胞の抗原応答性を高めることにより、全ての免疫チェックポイント分子による抑制を回避できると考えた。そこで本研究では、T細胞の抗原応答性を高める薬剤をスクリーニングにより探索することを目的とする。

▼方法と結果

ニワトリオブアルブミン由来のペプチドを認識するDO11.10 TハイブリドーマにTCRシグナルにより蛍光タンパク質を発現するレポーターコンストラクトを導入した(Shimizu et al, Mol Cell, 2020)。

このレポーター細胞をペプチド100 nMで刺激し、そこに10 μ Mの薬剤を添加し、蛍光タンパク質の発現量の変化をフローサイトメトリーで計測した。薬剤にはLOPAC®薬理活性化化合物ライブラリー(1,280化合物、SIGMA)を用いた。

蛍光タンパク質の発現量を低下させる薬剤としてTCRシグナルの伝達に重要な役割を担うことが知られているSrc family kinase等に対する阻害剤、および免疫抑制効果のあるステロイド類がヒットした。一方でT細胞の抗原応答性を高める薬剤の候補として、細胞内 Ca^{2+} 濃度の調節に関わる分子に対する阻害剤が得られた。

▼考察と展望

T細胞の抗原応答性を高める薬剤の候補として得られた薬剤は、細胞内の Ca^{2+} 濃度を上昇させることが知られていることから、抗原刺激によるNFAT経路の活性化が増強され、蛍光タンパク質の発現量が増加したと考えられる。

以上の結果から、今回樹立したスクリーニング系が目的薬剤の探索に使えることが分かった。残念ながら今回得られた候補薬剤は発がん性があることが報告されている。したがって、本薬剤そのものをがん免疫賦活薬として使うことはできないが、同一経路に対する他の薬剤を検討することにより、発がん性を有さず、T細胞の抗原応答性をより強く増強する薬剤が得られる可能性がある。今後、その可能性を検討するとともに、より多くの薬剤を対象にスクリーニングを進めることでT細胞の抗原応答性を高める薬剤を探索する予定である。

▼謝辞

本研究に研究助成のご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に心より感謝申し上げます。