

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 事業名：

革新的バイオ医薬品創出基盤開発事業

2. 研究開発課題名：

多機能複合分子標的物質の作製による細胞運命操作技術の開発

3. 研究開発代表者：

国立大学法人徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター 教授・岡崎 拓

4. 研究開発の成果

本受託研究では、獲得免疫システムを担う T 細胞の機能、分化及び生死を自在に操ることにより、免疫応答を制御して各種疾患を治療する方法を開発することを通して、T 細胞の機能、分化及び生死を自在に操る技術、抑制性受容体の機能を増強する技術、標的とする細胞の表面に発現する複数の興奮性及び抑制性受容体の機能を特定のバランスで阻害あるいは増強する技術、改変抗体の親和性を向上させる技術、および細胞特異的に小分子 RNA 等を細胞内に送達する技術を開発することを目的としている。代表者らは、これまでに抑制性免疫補助受容体 PD-1 が、自己免疫応答や腫瘍免疫応答、感染免疫応答を抑制することを明らかとしてきた。また、分担機関である小野薬品工業株式会社が開発した PD-1 阻害抗体が、複数のがん腫に対して劇的な治療効果を示し、大きな注目を集めている。そこで本受託研究では、PD-1 をはじめとする免疫補助受容体を主な標的とした。

平成 27 年度は、培養 T 細胞刺激実験系を用いて、5 種類の興奮性免疫補助受容体および 5 種類の抑制性免疫補助受容体の機能を評価し、標的とする分子の絞り込みを行った。また、T 細胞抗原受容体刺激による遺伝子発現誘導に対する PD-1 の抑制効果が、遺伝子によって異なることを明らかとするとともに、抑制効果と相関性を示す指標を見出して、PD-1 による抑制効果を良好に予測し得る数式を得ることに成功した。

抗体を用いて細胞表面分子の機能を阻害することは、多くの場合、物理的にリガンドとの結合を阻害することで達成されるため、特殊な技術を必要としない。一方、細胞表面分子の機能を賦活化させることは、特定の構造変化を誘導する必要がある場合や、細胞の状態によっては効果が認められない場合があるため極めて困難である。特に、抑制性分子の機能は抑制の対象となる活性化シグナルの有無や強度に大きく影響を受けるため、当該分子のみを標的とした物質では、その機能を賦活化することは不可能と考えられる。そこで抑制性免疫補助受容体 A について、関連分子を同時に認識する複合標的分子を作製し、培養 T 細胞刺激実験系を用いて評価したところ、強い抑制効果が確認された (図 1)。今後、複合標的分子を改良するとともに、各種疾患モデル実験系を用いて治療効果を評価する予定である。

抑制性免疫補助受容体 B の機能を分子 C が分子 D と結合することにより阻害する可能性をこれまでに見出している。そこで、分子 C 存在下でも抑制性免疫補助受容体 B の抑制機能が発動されるようにするモノクローナル抗体の作製を試みた。これ

までに、分子 C と分子 D に対するモノクローナル抗体を合計 63 クローン作製して検討したところ、抑制性免疫補助受容体 B の機能を分子 C 存在下でも発動させ得るモノクローナル抗体を 1 クローン得ることに成功した。今後、抑制能の回復効果がより高いモノクローナル抗体を得るために、より多くのクローンを作製して解析するとともに、各種疾患モデル実験系を用いて治療効果を評価する予定である。

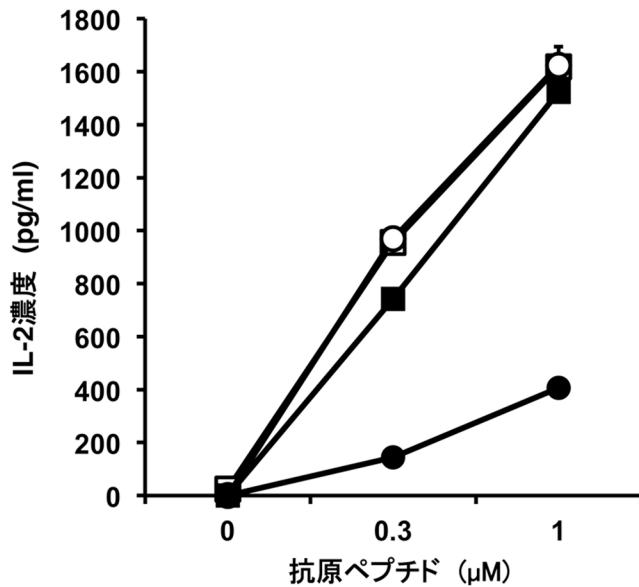


図 1
複合標的分子による抑制性免疫補助受容体 A の賦活化

抑制性免疫補助受容体 A が抑制効果を示さない実験系において、複合標的分子添加 (黒) により抑制性免疫補助受容体 A 発現 T 細胞 (丸) では、抗原受容体刺激による IL-2 の産生が抑制された。抑制性免疫補助受容体 A を発現しない細胞 (四角) では、抑制効果は認められなかった。