

【目的】がんは国民死亡原因の第1位であり、このがん死亡率を低下させると共にがん患者のQOLの維持に主眼を置いた包括的治療戦略を構築することは極めて重要であり、今なお試行錯誤の最中にある。従来の治療技術では成し得なかった”Total tumor cell killing”を達成し得る治療法として免疫の利用が検討され始めて40年近くなる近年、免疫チェックポイント阻害剤の登場により、がんに対する免疫の積極的利用に注目が集まるようになった。

しかし依然としてHLAや特定の抗原に依存するモダリティの開発に留まっており、T細胞に依らないモダリティの開発が囑望されていることから、NK細胞に着目してその実用化研究開発を行うことを目的とした。

【方法】我々が開発してきたNK細胞プラットフォーム技術GAIA-102：WO2014188680A1 (JP5511039/JP5989016)、WO2012176796A1 (JP5572863/US9404083/CN ZL201280031188.5、JP-2016176379、JP-2016188166、JP-2017095288)、他を総動員し、NK細胞が傷害活性を発揮する際のキーとなる因子の探索を行った。ヒト検体の使用については九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会により承認を得ており(体外培養NK細胞を用いた再生医療等製品の開発のための予備試験、許可番号：29-218、許可期間：平成29年8月9日～平成34年3月31日)、GAIA-102の作製はAdoptCell®-NK Kit (Kohjin Bio)のプロトコールに準じて行った。

【結果】NK細胞の抗腫瘍活性の測定に標準的に用いられるK562の他、種々の組織に由来する腫瘍細胞に対する傷害活性の測定を行った結果、HLA nullかつNKG2D ligand陰性であるため一般にNK-resistantとして知られるRajiを含め、K562/IMR32/HCT116/SKOV3/MCF7/Hut78に対してE:T=1:1、2時間の共培養による傷害活性はPrimary NK細胞のそれを大きく上回ることが確認された。予想に反し、接着系の細胞に対してはSpheroidを形成した際により高い傷害活性を示すことが明らかになり、臨床応用の際には固形腫瘍に高い奏功が期待される結果となった。また急性単球性白血病細胞であるTHP-1はSpheroidを形成しないが、驚くべきことに液性因子X(炎症性サイトカインの一つ)を添加するだけでその感受性が大幅に向上することが明らかになった。

またGAIA-102をエフェクターとした場合、MogamulizumabはCCR4陽性であるHut78に対してADCC活性を示した一方、CCR4陽性の正常細胞(末梢血中CD4陽性T細胞の一部)に対する傷害活性は観察されなかった。つまり、多くの抗体医薬品が抱える有害事象の一つ、”On-target Off-tumor 効果”の原因細胞がNK細胞(GAIA-102のような体外で活性化培養を経た細胞であっても)ではないことが確かめられた。

本研究の成果はNK細胞を再生医療等製品として開発する際に貴重な情報を与えると共に、NK細胞による腫瘍細胞識別機構解明の糸口を発見した有意義なものであった。

GAIA-102によるADCC活性と腫瘍細胞特異的傷害活性

