

中島 真帆 論文内容の要旨

主 論 文

Development of Innate-Immune-Cell-Based Immunotherapy for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma

成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する自然免疫細胞に基づく免疫療法の開発
中島 真帆、田中 義正、岡村 春樹、加藤 丈晴、今泉 芳孝、長井 一浩、
宮崎 泰司、室田 浩之

Cells • Volume13 issue2, 128, 2024
<https://doi.org/10.3390/cells13020128>

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
主任指導教員：室田 浩之教授

緒 言

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) は、ヒト T リンパ向性ウイルス I 型 (HTLV-1) によって引き起こされる、末梢性 T 細胞腫瘍である。化学療法、抗 CCR4 モノクローナル抗体、同種造血幹細胞移植などの既存治療に抵抗性を示す症例は少なくない。近年、自然免疫系エフェクター細胞を利用したがん治療が臨床実装されつつあり、新しい治療モダリティとして注目されている。ATL もその治療対象として例外ではない。しかしながら ATL 患者末梢血中に含まれる自然免疫エフェクター細胞は顕著に少ないことが確認されており、自然免疫エフェクター細胞による細胞療法を実現するには効率良く細胞を増幅できる培養方法の確立が必要である。我々は、窒素含有ビスホスホネートプロドラッグ (PTA) とインターロイキン (IL) -2/IL-18 を用いた新規手法によって増殖した $\gamma\delta$ T 細胞と NK 細胞の双方を含む自然免疫エフェクター細胞による細胞輸注治療の可能性を検討した。

対象と方法

ATL 患者 55 人から末梢血を採取し、末梢血単核球 (PBMC) を PTA と IL-2/IL-18 で 11 日間刺激して $\gamma\delta$ T 細胞と NK 細胞をとともに増殖させた。NK 細胞のみを増殖させるために、CD3+ T 細胞を除去した PBMC を IL-2/IL-18 で 10 日間培養した。その後、拡大した細胞を *in vitro* で ATL 細胞株に対する細胞傷害性を調べた。また、ATL 患者に対する、加齢、HTLV-1 感染による免疫抑制状態の影響を調べるため、若年健常者 16

人、悪性腫瘍歴や免疫抑制剤を使用していない高齢患者 10 名の末梢血も採取し、比較検討を行った。

結 果

ATL 患者では、PBMC 中の $\gamma\delta$ T 細胞の割合が著しく低かった。また、 $\gamma\delta$ T 細胞の割合が低いほど、sIL-2、LDH、BUN などの予後不良マーカーが高い傾向にあった。他群と比較することで、PBMC 中の $\gamma\delta$ T 細胞は、加齢や HTLV-1 感染による免疫抑制が影響していることがわかった。ただし、 $\gamma\delta$ T 細胞の増幅率の中央値は 1998 倍、NK 細胞では 12 倍であり、ATL 患者由来の $\gamma\delta$ T 細胞は、加齢や HTLV-1 感染の状態にかかわらず、生体外で効率的に増幅できることが示された。また、 $\gamma\delta$ T 細胞の初期割合が極端に低く $\gamma\delta$ T 細胞がうまく増幅できなかった症例では、NK 細胞が相補的に増殖していた。ただし、55 人中 3 人の ATL 患者で、PTA/IL-2/IL-18 に全く反応しなかった。いずれも PBMC 中の HTLV-1 感染細胞がほとんどを占めていた。

次に、ATL 感染細胞 (KK1、HuT102) に対して、NK 細胞の方が $\gamma\delta$ T 細胞よりも高い細胞障害性を示したが、抗 CCR4 抗体を加えることで、 $\gamma\delta$ T 細胞の方が、抗体濃度依存的に、HTLV-1 感染 CCR4 陽性 T 細胞に対する細胞傷害活性が増強していた。抗 CCR4 抗体を加えることで、 $\gamma\delta$ T 細胞と NK 細胞の割合に関わらず高い細胞障害性を維持できた。

考 察

外科療法、化学療法、放射線療法に続く、がん治療の第 4 の柱として免疫療法への期待が高まっている。上述したように細胞輸注療法はがん免疫療法の新しい治療モダリティとして注目されている。この先駆けとして 2019 年に承認された CAR-T 療法は B 細胞抗原を標的とし、B 細胞性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に適用される。課題として品質管理された遺伝子増幅細胞の準備に時間がかかる点、費用が高額である点が挙げられる。 $\gamma\delta$ T 細胞と NK 細胞は、主要組織適合複合体非制限的に、様々な悪性腫瘍に対して強力な細胞傷害活性を示すことから、悪性腫瘍の新たな治療として注目されている。加えて、 $\gamma\delta$ T 細胞と NK 細胞は、抗体依存性細胞傷害性に必要なレセプターである CD16 を高レベルで発現している。さらに、10~11 日と短期間に簡単に増幅できる利点もある。

本研究成果は PTA/IL-2/IL-18 を用いた新規培養方法で増幅した $\gamma\delta$ T 細胞と NK 細胞 (自然免疫系エフェクター細胞) が細胞数依存的に ATL 細胞を殺傷するほか、抗 CCR4 抗体による抗体依存性細胞障害反応を促進させること確認した。このことから自然免疫系エフェクター細胞輸注療法は、ATL に対する有望な治療法になりうる可能性がある。今後、*in vivo* 研究を進めていく必要がある。

また、本研究は、治療における安全性を最重要課題として、自家系の細胞輸注療法を検討した。 $\gamma\delta$ T 細胞や NK 細胞は、細胞傷害性が MHC 分子によって制限されないため、高齢者や免疫不全の ATL 患者に輸注することが可能である。そのパイプラインの拡大には他家細胞を利用することが求められるが、自家移植は比較的安全性もたかく実装がより現実的に有望である。本研究成果を非臨床の proof of concept として、自然免疫系エフェクター細胞による ATL を対象とした特定臨床研究に取り組みたい。並行して慎重かつ広範な臨床試験を施設で実施する必要があり、今後の検討課題としたい。

(備考) ※2000 字以内で記述。A4 版。