

令和5年9月21日
 学校法人獨協学園
 獨協医科大学

免疫チェックポイント分子を標的とした白血病に対する世界初のNK細胞療法

獨協医科大学内科学（血液・腫瘍）講座（主任教授 三谷絹子）今井陽一教授らの研究チームは免疫チェックポイント分子 CD112/DNAM-1 を標的とした新規 NK 細胞療法を開発し報告しました。

悪性腫瘍の再発・難治化には免疫チェックポイント分子による腫瘍免疫からの回避(escape)が深く関与します。急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)においても腫瘍免疫を逃れ残存し再発をもたらす可能性が示され、注目されています。研究チームは、免疫チェックポイント分子 DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1)/ T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT)/CD155/CD112 に注目しました（図1）。本研究では、AML 細胞に発現する CD112 を標的とし腫瘍免疫を賦活化する DNAM-1 を高発現した NK 細胞が高い抗 AML 効果を示すことを明らかにしました(図2)。

図1

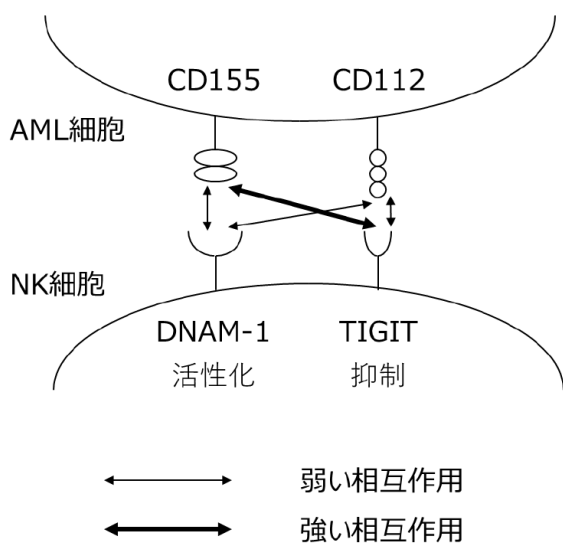


図2

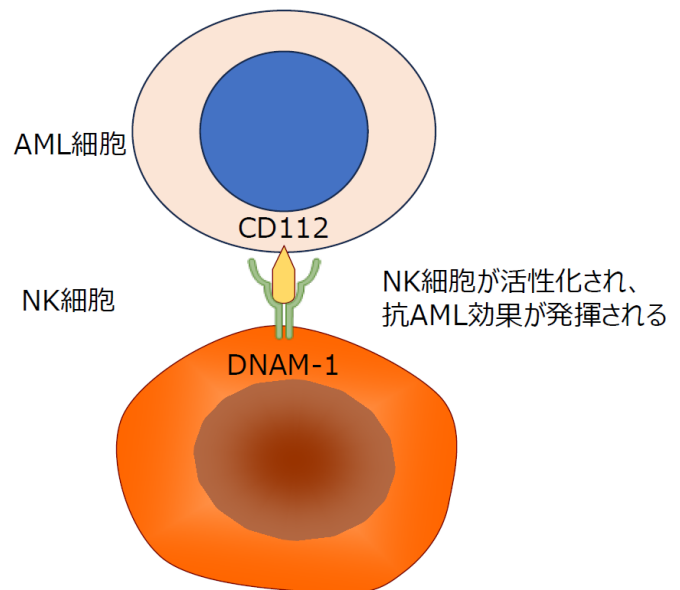


図1 免疫チェックポイント分子 DNAM-1, TIGIT とそのリガンド CD155, CD112 の相互作用による NK 細胞の抗 AML 作用の制御。DNAM-1 は NK 細胞の活性化、TIGIT は抑制に作用する。CD155/CD112 は多くの AML 症例由来細胞株で発現しており有望な治療標的と考えられた。TIGIT と CD155 の相互作用は特に強いと考えられるが、抗 AML 効果で果たす DNAM-1 と TIGIT の役割は未解明であった。

図2 DNAM-1 を高発現した NK 細胞は、AML 細胞に発現する CD112 との結合を介して高い抗 AML 効果を示す。

AML の初発時治療は抗がん剤による化学療法に加えて、分子標的治療薬として bcl-2 阻害薬が導入され、その治療成績は向上しています。しかしながら、TP53 変異などの高リスク遺伝子異常を有する症例をはじめとして再発する症例も多く、再発・難治 AML の新たな治療法の開発が望まれます。造血器腫瘍の中でも悪性リンパ腫や

多発性骨髄腫など B 細胞性腫瘍の再発・難治症例に対して抗体療法や CAR T 細胞療法などの免疫治療が開発・導入され、高い治療効果をもたらしています。免疫治療の効果は細胞内シグナル異常に依存しないと考えられ、高リスク遺伝子異常を有する症例に対しても治療効果が期待されます。一方、AML に対する免疫治療は抗 CD33 抗体の薬物複合体(Antibody-drug conjugate: ADC)が再発・難治 AML の治療に導入されていますが従来の化学療法を凌駕する治療効果は得られていません。AML に対しても PD-L1/PD-1 や CTLA-4 などの免疫チェックポイント分子を標的とした治療の臨床研究が行われていますが十分な効果は得られていません。AML は固形腫瘍と比較して腫瘍の遺伝子変異数が少なく neoantigen の形成が少ないことが免疫チェックポイントの阻害による抗腫瘍効果が十分に得られない一因と考えられています。

このように AML の難治性を克服すべく有効な免疫チェックポイントを標的とした治療法の開発が望まれ、我々はその基盤となる学術的知見を得たいと考えました。そこで、免疫チェックポイント分子である DNAM-1 や TIGIT が AML 細胞上のリガンド CD155/CD112 との結合を介して、抗腫瘍免疫を調節していることに着目しました。

AML において CD112 の発現が亢進している症例は、全生存期間が短く予後不良であることを既存の症例データベース解析で明らかにしました。自験例の解析では、末梢血の NK 細胞で DNAM-1 発現が低い症例あるいは TIGIT が高い症例は治療反応が不良の傾向がありました。

これらの知見を基に、CD155/CD112 を標的とし腫瘍免疫を賦活化する DNAM-1 を高発現した NK 細胞の抗 AML 効果について検討しました。ヒト由来 NK 細胞株 NK-92 細胞から DNAM-1 高発現細胞を作製したところ、抗 AML 効果が増強されました。また抗腫瘍効果は CD155/CD112 ダブルノックアウト AML 細胞に対してはみられず、CD155/CD112 依存性が確認されました。さらにルシフェラーゼを用いた in vivo imaging system (IVIS) を用いて、DNAM-1 遺伝子導入 NK 細胞の有効性を生体内で示すことができました。NK-92 細胞はアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration) でヒトへの投与が認可されている唯一の細胞株です。以上の解析から DNAM-1 発現 NK-92 細胞療法が予後不良 AML に対する新規免疫療法として期待されます。さらに、CD112 高発現症例は分子標的治療薬 FLT3 阻害薬の適応となる FLT3 遺伝子異常の割合が低いことがわかりました。このような症例では再発後の治療も抗がん剤に限られます。今回開発した細胞療法はこのような症例に対しても有効で、新たな治療戦略をもたらすことが期待されます。さらに、研究を進展させ患者自身の細胞を起源とする iPS 細胞を用いた細胞療法が確立できれば、高い安全性の確保が期待されます。

本研究は獨協医科大学内科学 (血液・腫瘍) (今井陽一、三谷絹子)、東京大学医科学研究所造血病態制御学・血液腫瘍内科 (海渡裕太、南谷泰仁)、埼玉医療センター糖尿病内分泌・血液内科 (田村秀人) を中心とした共同研究として行われました。得られた研究成果は "Immune checkpoint molecule DNAM-1/CD112 axis is a novel target for NK-cell therapy in acute myeloid leukemia" として Haematologica (インパクトファクター10.1) のオンライン版に掲載されました (筆頭著者 海渡裕太、責任著者 今井陽一)。

【研究チーム】

獨協医科大学内科学 (血液・腫瘍) 講座：三谷絹子主任教授、今井陽一教授

本件に関するお問い合わせ先

獨協医科大学内科学 (血液・腫瘍) 講座 今井 陽一 (いまい よういち)

電話 0282-86-1111(代表) e-mail: y-imai524@dokkyomed.ac.jp