

病理学講座 疾患制御病態学部門

テーマ:免疫抑制性T細胞(Treg)吸着カラム

■ 背景

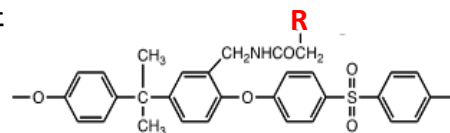
免疫抑制性T細胞(Treg)は免疫を抑制的に制御しており、癌環境においては、癌細胞の増殖・転移を促進する。Treg上にはCTLA-4が発現しており、CTLA-4抗体(イプリムマブ、ヤーボイ®)によってシグナルを阻害することで癌増殖が抑制されることが臨床の場で証明されている。また、PD-1抗体との併用によってCTLを活性化すると、より抗がん効果が増強することも分かっている。

一方で、CTLA-4抗体の副作用には悪心嘔吐、発熱、下痢などの副作用がある。CTLA-4抗体の半減期は約15日と長いため、副作用が発現した場合は、その対策に苦慮することもある。吸着カラムでは患者の様子を見ながら治療を行い、状況によっては速やかに中止できる点で優位性がある。

■ Treg吸着カラム

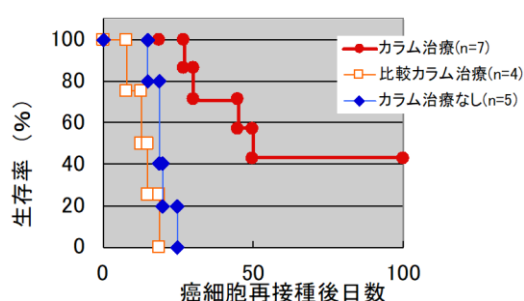
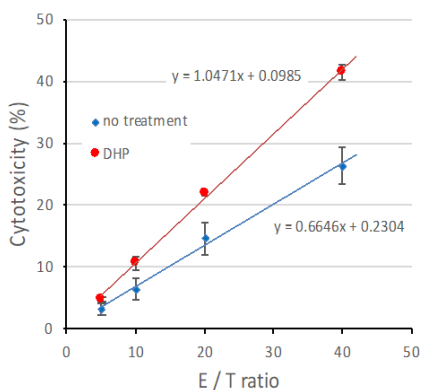
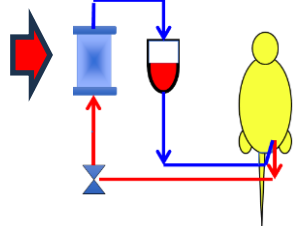
Treg表面に発現しているLAP(Latency Associated Peptide)に着目し、LAPを選択的に吸着できるリガンドとして下図の一般式で記載されるポリスルホン酸誘導体を合成・スクリーニングした(R部分を種々変換)。これを不織布に塗布してカラムへ充填する。

なお、不織布以外のオプションとしてビーズでカラムへ充填させることも可能である。



■ Treg除去カラムの有効性

不織布に塗布して作成したカラムを用いて下左図のように体外循環装置を組み立てた。正常ラットで体外循環を行うと、下中図に示す様にCTL活性の向上が認められ(赤線)、ラット癌再発モデルにおいては顕著な延命効果が認められた。



Day1: WKAH/HkmラットにKDH-8細胞(肝細胞癌)接種
Day7: 腫瘍組織摘出、KDH-V細胞を再接種、カラムを用いて1時間体外循環

■ 共同研究

我々が見出したTreg吸着リガンドを充填したカラムは医療用機器として有用である。癌以外に敗血症治療用具の可能性もある。我々はこのリガンドにつき特許を出願済みであり、更なるリガンドの改良研究を継続している。我々と協働してこのTreg除去カラムの研究開発、実用化に取り組んでくださる企業を求めています。

■ 病理学講座 疾患制御病態学部門のホームページ

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqpatho2/>