

iPS 細胞から子宮頸がんの増殖を抑える免疫キラーT 細胞の作製

に成功 ～ 子宮頸がんに対する免疫細胞療法の実現に向けて ～

順天堂大学大学院医学研究科血液内科学の安藤美樹 准教授、安藤純 先任准教授、小松則夫 教授、産婦人科学講座の増田彩子 助教、寺尾泰久 教授、ときわバイオ(株)取締役の中西真人、東京大学医科学研究所幹細胞治療部門の中内啓光 特任教授らの共同研究グループは、従来の方法より安全な方法で子宮頸がんに対して腫瘍増殖抑制効果がある iPS 細胞由来のヒトパピローマウイルス (HPV) 抗原特異的キラーT 細胞の作製に成功しました。そして、この iPS 細胞由来のキラーT 細胞が、末梢血由来のキラーT 細胞と比較して、子宮頸がんの増殖を生体内で強力に抑制し、マウスを使って生存期間を延長させる効果があることを確認しました。

この成果は、子宮頸がんの増殖を抑制する iPS 細胞由来 T 細胞の安定供給を可能とし、免疫細胞を用いた新規治療法の開発に大きく道を開く可能性を示しました。



研究メンバーたちが血液内科学の研究室にて（中央右が安藤美樹准教授）

研究背景

子宮頸がんの多くは HPV 感染が原因で発症します。HPV ワクチンは HPV 感染予防には有効ですが、子宮頸がんを発症した場合は効果がありません。現在、日本ではワクチン接種率は 1%以下まで低下しています。そのため、20 代から 30 代の子育て世代の罹患率が上昇しており、子宮頸がんはマザーキラーと呼ばれ深刻な問題となっています。子宮頸がんは再発進行すると化学療法、放射線療法が効きにくく、新たな治療法の開発が望まれていました。

研究グループは 2013 年に末梢血由来の iPS 細胞から、機能的に若返ったウイルス抗原特異的キラーT細胞を作製することに成功し、難治性腫瘍に対する新規治療開発を目指して研究を続けてきました。本研究は研究グループが開発を進めてきた「iPS 細胞由来ウイルス抗原特異的キラーT細胞」が、子宮頸がんの新規治療法となりうるかを明らかにする目的で行われました。

研究内容

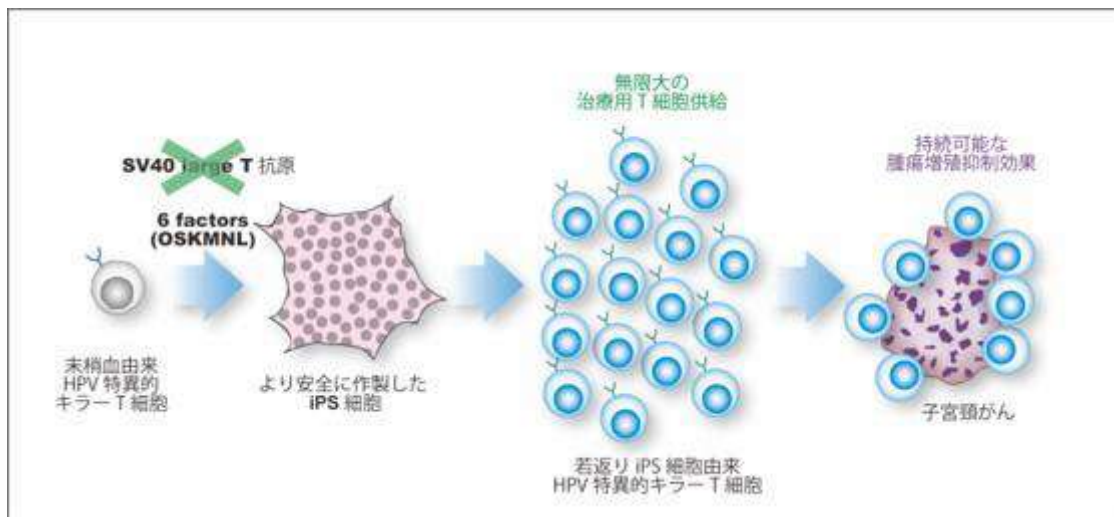
研究グループは、子宮頸がん患者と健常人ドナーより iPS 細胞由来 HPV 抗原特異的キラーT細胞を作製し、子宮頸がんに対する抗腫瘍効果を確認しました。

まず、子宮頸がん患者の末梢血より HPV 特異的キラーT細胞の作製を試みましたが、抗がん剤や放射線、ステロイドの影響で T 細胞は疲弊により減少していたため、作製できませんでした。そこで、健常人ドナーの末梢血より作製を試みたところ、非常に少ない頻度ですが HPV 特異的キラーT細胞を作製できました。

次に、HPV 抗原特異的キラーT細胞から iPS 細胞の作製を試みましたが、しかしながら、山中 4 因子の遺伝子を導入するだけではキラーT細胞から iPS 細胞を作製できませんでした。また、従来の方法では、ウイルス成分の SV40 large T 抗原を同時に遺伝子導入する必要がありますが、これは遺伝子を傷つけるリスクを伴います。そこで本研究では、効率改善と安全化を図る試みとして、SV40 large T 抗原を使用せず他の 2 つの因子 (LIN28 と NANOG) を追加しました。

その結果、健常人ドナーの末梢血を使用して、HPV 特異的キラーT細胞から iPS 細胞を作製することに成功しました。この 6 因子を導入した iPS 細胞から再び T 細胞へ分化誘導して若返りキラーT細胞を作製しました。この iPS 細胞由来若返

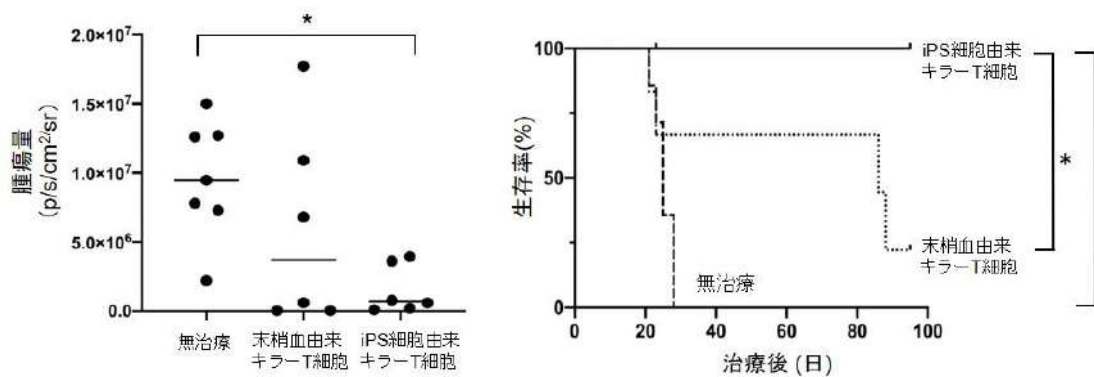
り HPV 抗原特異的キラーT 細胞は、子宮頸がん細胞株に対し持続的で強力な細胞傷害活性を示しました。【図 1】



【図 1】 本研究が提唱する免疫細胞療法の概念図

末梢血由来の HPV 抗原特異的キラーT 細胞から iPS 細胞を作製し、その iPS 細胞から若返り HPV 抗原特異的キラーT 細胞を作製し、子宮頸がんに対する免疫細胞療法として用いる。

次に、iPS 細胞由来 HPV 抗原特異的キラーT 細胞が生体内でどれぐらいの抗腫瘍効果を発揮するか調べました。免疫不全マウスに子宮頸がん細胞株を腹腔内注射し、3 日後に「末梢血由来 HPV 抗原特異的キラーT 細胞」もしくは「iPS 細胞由来 HPV 抗原特異的キラーT 細胞」を注射しました。その結果、3 週間後の腫瘍の量の測定では「iPS 細胞由来 HPV 抗原特異的キラーT 細胞」で治療したマウスグループでは有意な腫瘍抑制効果を認めました。さらに、より長期における生存率の比較においても、「iPS 細胞由来 HPV 抗原特異的キラーT 細胞」は「末梢血由来 HPV 抗原特異的キラーT 細胞」に比較して有意な生存期間延長効果を認めました。【図 2】



【図2】末梢血由来キラーT細胞とiPS細胞由来キラーT細胞との比較

(左)初回治療3週間後の腫瘍量:「iPS細胞由来HPV抗原特異的キラーT細胞」により初回治療3週間後に子宮頸がんの有意な腫瘍抑制効果を示した。

(右)マウス生存率:「末梢血由来HPV抗原特異的キラーT細胞」はある程度がんの増殖を抑制したが、生存期間延長効果は認められなかった。一方で機能的に若返った「iPS細胞由来HPV抗原特異的キラーT細胞」は明らかな生存期間延長効果を示した。

以上の結果より、「iPS細胞由来HPV抗原特異的キラーT細胞」は試験管内だけでなく、マウス生体内でも子宮頸がん抗腫瘍効果を持つことがわかりました。つまり、末梢血由来のHPV抗原特異的キラーT細胞からiPS細胞を作製し、そのiPS細胞から作製した増殖力の強い元気なHPV抗原特異的キラーT細胞を作製し、子宮頸がんに対する免疫細胞療法として用いることで、マザーキラーと呼ばれる難治性の子宮頸がんの新たな治療法となる可能性を示すことができました。

今後の展開

今回の研究により、臨床現場での利用を目指してより安全な方法で作製したiPS細胞から、子宮頸がん効果のある若返りキラーT細胞を無限に作製することが可能となりました。このiPS細胞由来HPV抗原特異的キラーT細胞を用いた治療は難治性子宮頸がんの強力な新規治療法となる可能性があります。キラーT細胞を用いた治療では、免疫拒絶が起きないようにドナーと患者のHLA(注5)遺伝子型を一致させる必要があることから、今後はHLA遺伝子をゲノム編集することで免疫拒絶を回避し、一つのiPS細胞から多くの患者さんに適用できる治療開発に発展させるべく準備を進めています。今回の成果により「子宮頸がんに対する新規免疫細胞療法」の臨床研究の実現に向けた加速が期待されます。

論文情報

タイトル : Sustainable tumor suppressive effect of iPSC-derived rejuvenated T cells targeting cervical cancers

雑誌 : Molecular Therapy

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.07.004>

日本語原文

<https://www.juntendo.ac.jp/news/20200710-02.html>

文 JST 客観日本編集部