

令和5年10月20日
愛媛大学

多様な骨髄腫細胞に対応する新規二重特異性抗体を開発 ～難治性腫瘍に対する新しいがん免疫療法としての応用に期待～

愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学講座の小西達矢大学院生、越智俊元講師、竹中克斗教授らの研究グループが、がん免疫療法における革新的なモダリティとなり得る新規二重特異性抗体 (Bridging-Bispecific T-cell Engager: B-BiTE) を開発しました。

造血器腫瘍の一つである多発性骨髄腫は、難治性の疾患です。その理由として、多様な骨髄腫細胞サブクローンが存在するため、治療を繰り返していくと薬剤の効果が弱まっていく可能性が示されています。モノクローナル抗体や二重特異性抗体などのがん免疫療法は有望な治療法として期待されていますが、体内の複数の免疫細胞を安全に活性化して治療効果を高めたり、骨髄腫細胞の多様性に柔軟に対応したりする方法はこれまでにありませんでした。本研究で開発された B-BiTE は、モノクローナル抗体と T 細胞とに結合できる新たな二重特異性抗体です。研究グループは、B-BiTE を骨髄腫診療で使われているモノクローナル抗体に結合させ抗体/B-BiTE 複合体として使用することによって、モノクローナル抗体の持つ NK 細胞活性に加えて、二重特異性抗体の持つ T 細胞活性を同時にかつ安全に誘導できる新たな二重特異性抗体を作製することに成功しました。さらに、B-BiTE に結合させるモノクローナル抗体を替えることによって、異なる標的抗原に対する複数の二重特異性抗体を素早く作り出して使用することが可能となり、不均一な骨髄腫細胞に対しても強力で持続的な治療効果を提供できる可能性を示しました。

B-BiTE はがん免疫療法の新しいモダリティとして、今後骨髄腫を含めた難治性腫瘍に対する新たな治療戦略の進展に貢献できるのではと期待されます。本研究成果は、米国血液学会誌「Blood」の電子版 First Edition に公開されました(令和5年9月22日(日本時間))。

つきましては、是非、取材くださいますようお願いいたします。

記

掲載誌：Blood

DOI：10.1182/blood.2022019082

題名：Reinforced anti-myeloma therapy via dual-lymphoid activation mediated by a panel of antibodies armed with Bridging-BiTE

著者：Tatsuya Konishi, Toshiki Ochi, Masaki Maruta, Kazushi Tanimoto, Yukihiro Miyazaki, Chika Iwamoto, Takashi Saitou, Takeshi Imamura, Masaki Yasukawa, Katsuto Takenaka

責任著者：越智 俊元, 竹中 克斗

本件に関する問い合わせ先

愛媛大学大学院医学系研究科

血液・免疫・感染症内科学講座

講師 越智 俊元

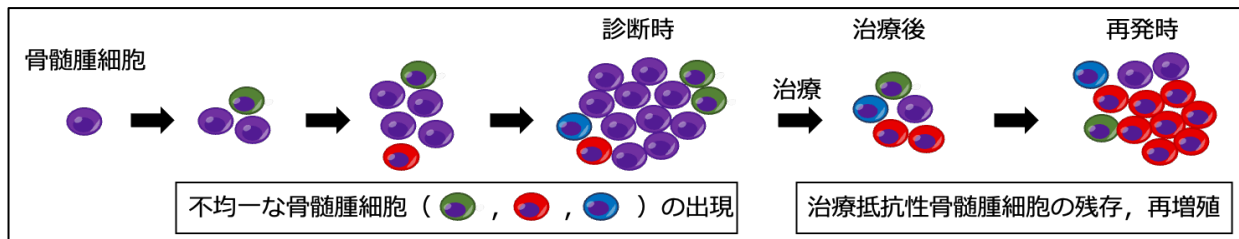
電話：089-960-5296

Mail: ochi.toshiki.eg@ehime-u.ac.jp

※送付資料 5 枚(本紙を含む)

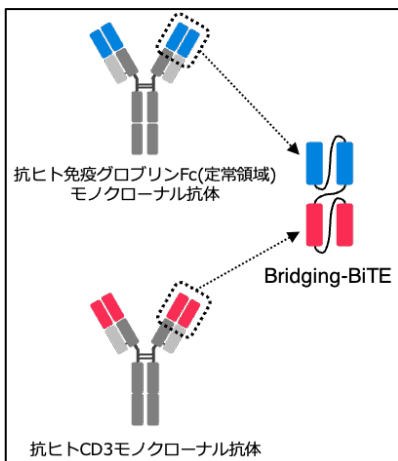
■研究の背景と経緯

多発性骨髄腫は、血液細胞の一種である形質細胞ががん化することで発症する造血器腫瘍です。ここ数十年の間に、骨髄腫細胞が発現する抗原を標的としたモノクローナル抗体の使用や、免疫調節薬およびプロテアソーム阻害薬を組み合わせた治療法が開発され、多発性骨髄腫の治療成績は大きく向上しました。しかし、多発性骨髄腫は依然として治療が難しい疾患であり、その理由として、診断時より多様な遺伝子変異を持つ不均一な骨髄腫細胞サブクローンの存在が関与することが知られています。不均一性を有する骨髄腫細胞は、治療に対する感受性が異なることから、治療抵抗性を獲得した骨髄腫細胞が残存し再増殖することで再発難治となります【図1】。このような不均一性を有する骨髄腫細胞に対する有効な治療薬の開発が望まれています。

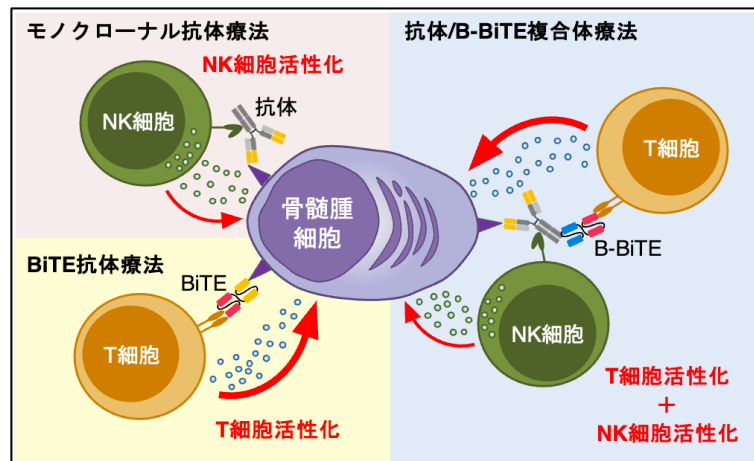


【図1】多様な骨髄腫細胞と難治性への経過

がん免疫療法のうち、モノクローナル抗体は、腫瘍細胞の標的抗原に結合し、抗体の定常領域を介してNK細胞等を活性化させることで抗腫瘍効果を発揮します。また、近年、難治性造血器腫瘍への治療開発が進みつつある二重特異性抗体(Bispecific T-cell Engager: BiTE)は、BiTE抗体が腫瘍細胞の標的抗原とT細胞とに結合することで、腫瘍細胞に対してT細胞を活性化し、抗腫瘍効果を誘導します。しかし、モノクローナル抗体療法ではT細胞を活性化することはできず、BiTE抗体療法では、NK細胞が認識できる抗体の定常領域が存在しないため、NK細胞を直接活性化させることはできません。そこで本研究では、遺伝子改変技術を用いて新しい二重特異性抗体である Bridging-BiTE (B-BiTE) を作製しました【図2】。B-BiTEは抗体の定常領域と、T細胞表面上に発現するCD3分子とに結合する二重特異性抗体です。モノクローナル抗体にあらかじめ結合させて抗体/B-BiTE複合体として使用することで、モノクローナル抗体の持つNK細胞活性はそのままに、T細胞を腫瘍細胞に対して同時にかつ安全に活性化して強力な抗腫瘍効果を得ることができます。さらには、使用するモノクローナル抗体を替えることにより、異なる腫瘍抗原を標的とする二重特異性抗体を素早く作製することも可能となります【図3】。



【図2】B-BiTEの構造

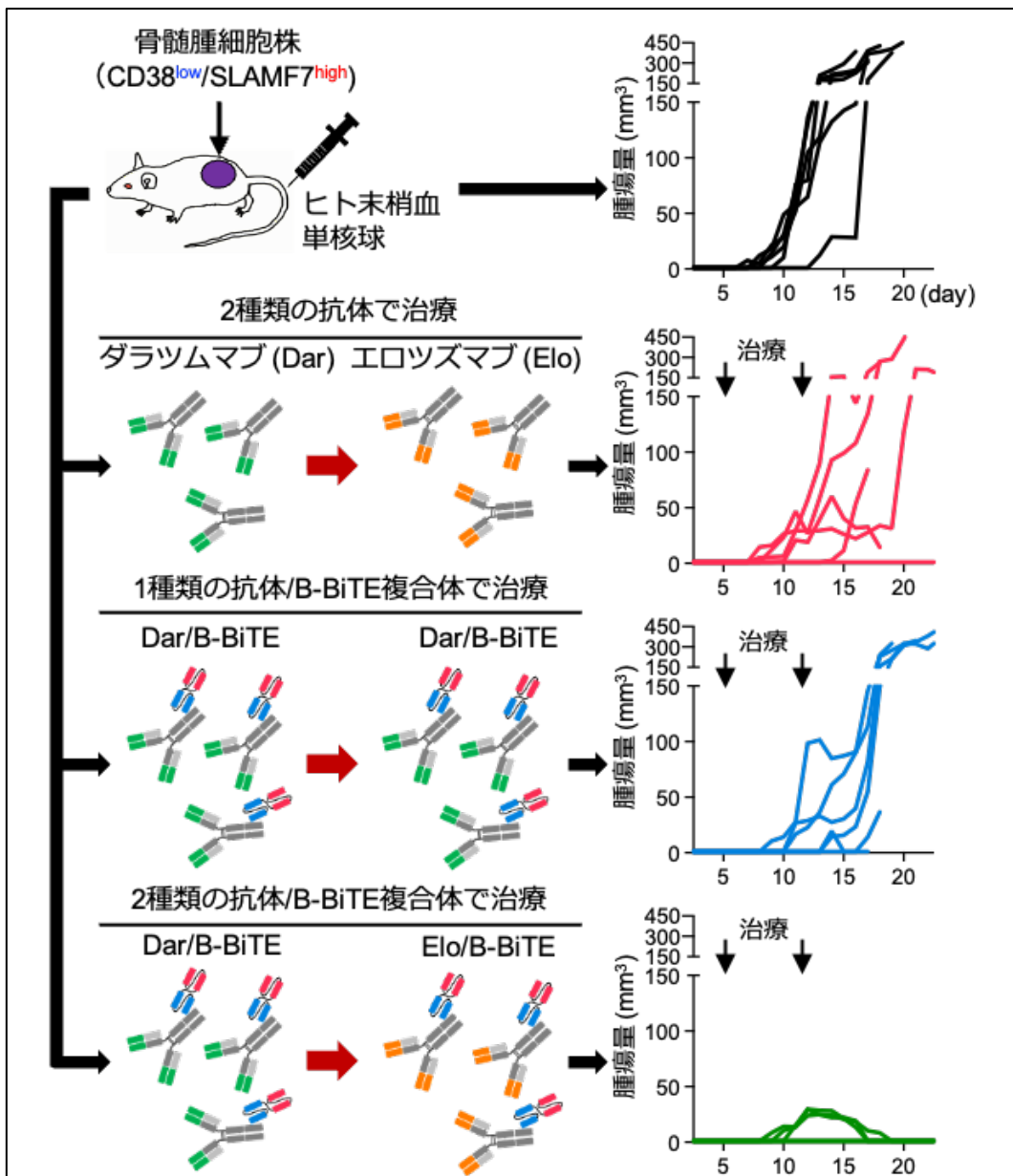


【図3】抗体/B-BiTE複合体療法のコンセプト

■研究成果の概要

研究グループは、B-BiTE を用いた新規二重特異性抗体の有効性について、多発性骨髄腫を疾患モデルとした検証を行いました。まず、実臨床で使用可能な CD38 に対するモノクローナル抗体薬であるダラツムマブ (Dar)、および SLAMF7 に対するモノクローナル抗体薬であるエロツズマブ (Elo) に、それぞれ個別に B-BiTE を結合させて、抗体/B-BiTE 複合体を作製しました。次に、標的抗原の発現が様々である複数の骨髄腫細胞株を用いた検証において、抗体/B-BiTE 複合体の存在下ではヒト T 細胞と NK 細胞が腫瘍細胞に対して同時にかつ安全に活性化され、さらに抗体単独の場合と比較して抗腫瘍効果が増強することを示しました。

また、多様な骨髄腫細胞の治療モデルとして CD38 低発現/SLAMF7 高発現の骨髄腫細胞株を免疫不全マウスに接種し、ヒトの末梢血単核球を投与後にモノクローナル抗体または抗体/B-BiTE 複合体で治療を行いました。その結果、Dar/B-BiTE 複合体と Elo/B-BiTE 複合体を用いて異なる抗原を標的とした連続治療を行うと、モノクローナル抗体のみ、Dar/B-BiTE 単剤と比較して、持続した強力な抗腫瘍効果が得られることが示されました【図 4】。

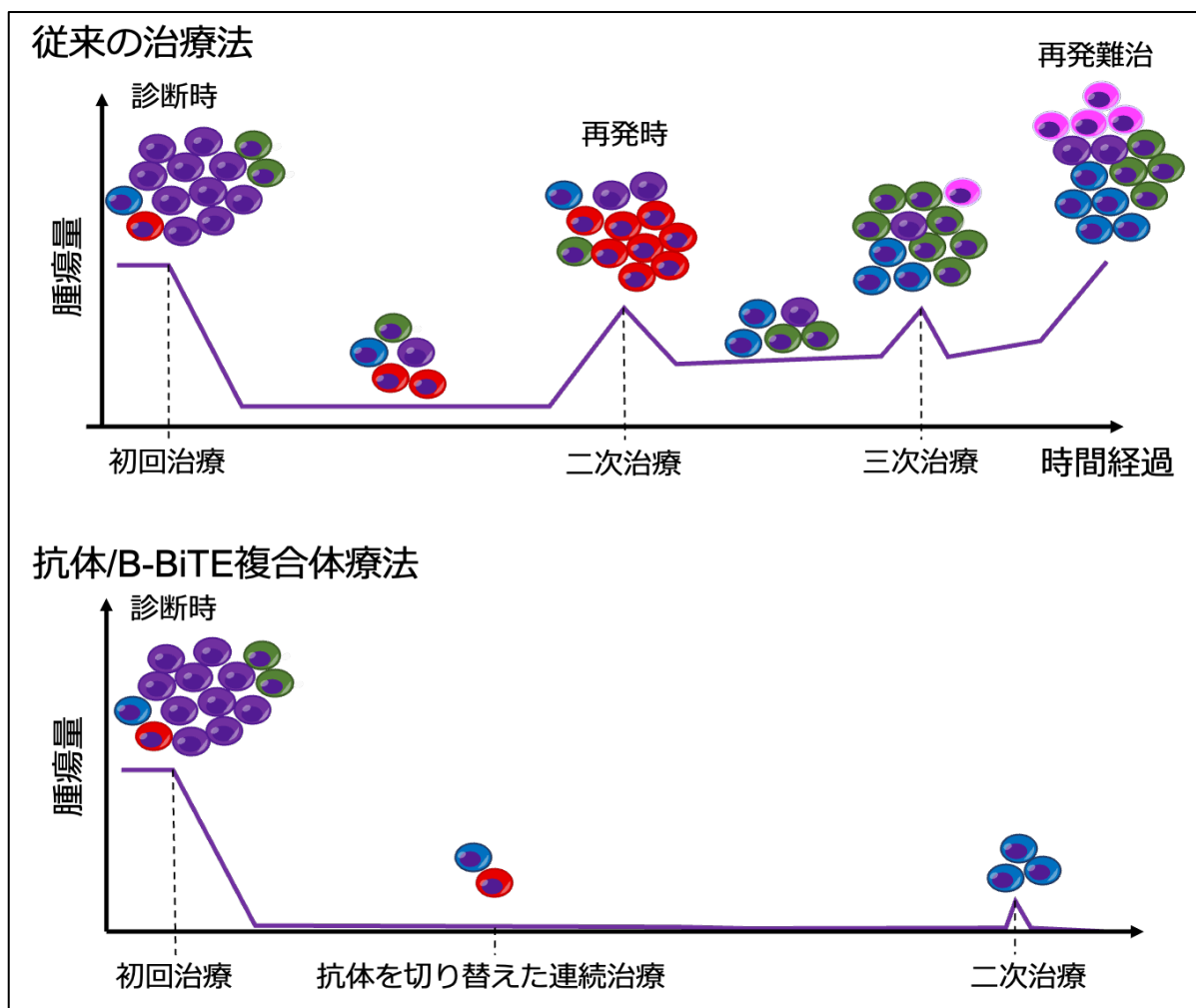


【図 4】骨髄腫モデルによる抗体/B-BiTE 複合体療法

■研究の要点と展望

本研究で開発した B-BiTE をモノクローナル抗体に結合させると、これまでの単独のモノクローナル抗体療法や BiTE 抗体療法と比べて、NK 細胞と T 細胞を同時に活性化し、安全かつ強力な抗腫瘍効果を誘導することが可能となりました。さらに、既存の抗体医薬品から新たな二重特異性抗体をととも簡単に作り出すことが可能となります。これを応用すれば、実際の治療においても、複数の抗体/B-BiTE 複合体による連続治療を行うことによって、不均一な骨髄腫細胞に対しても強力で持続的な抗腫瘍効果を誘導できる可能性があります。今後、抗体/B-BiTE 複合体を用いた治療法を他の骨髄腫治療薬と併用できれば、多発性骨髄腫に対する治療効果をさらに高めることができるのではないかと期待されます【図 5】。

また、市場にモノクローナル抗体医薬品が存在していれば、B-BiTE を用いて様々な抗体/B-BiTE 複合体を作製できると考えられます。多発性骨髄腫以外の造血器腫瘍や固形がんに対しても治療応用していくことで、次世代型抗体療法への展開も併せて期待が高まるところです。



【図 5】抗体/B-BiTE 複合体療法の治療経過と腫瘍量のイメージ図

<用語解説>

遺伝子改変技術

ある生物から目的とする遺伝子 (DNA) を取り出し、別の生物の DNA 配列に導入することで、新たな性質を持つ生物を作る技術。

サブクローン

異なる遺伝子変異を有する細胞群。1 種類のがん腫、あるいは 1ヶ所のがん組織でも、複数のサブクローンを有する場合、不均一性の原因となる。

定常領域

抗体の抗原認識部位以外の部分で、NK 細胞やマクロファージなどの免疫細胞と結合する領域。

二重特異性抗体

2 つの異なる標的に結合する抗体。がん免疫療法においては、片方の抗原結合部位は腫瘍細胞に発現する抗原に結合し、もう片方の抗原結合部位は T 細胞に発現する CD3 に結合することで、T 細胞を活性化させて抗腫瘍効果を誘導する。

末梢血単核球

T 細胞や NK 細胞などのリンパ球や単球など、単核の白血球の総称。

モノクローナル抗体

特定の抗原にのみ結合する単一の抗体。遺伝子改変技術の進歩に伴って、現在様々なモノクローナル抗体が作り出されて、治療薬として使用されている。