

# 高親和型CD16 (F176V) を発現する iPSC由来遺伝子導入NK細胞HLCN061の肺がんおよび中皮腫に対する抗腫瘍効果

○後藤久美子、佐藤優香、平塚大士、正瑠美子、小野里恵、西垣扶佐子、木村博信、田村康一

株式会社ヘリオス・神戸研究所

## 目的

現在、我々は難治性固形腫瘍の治療を目的として、*NKG2D*, *IL-15*, *CD16*, *CCL19*, *CCR2B*遺伝子を導入した iPSC由来NK細胞 (HLCN061) を開発している。今回、高親和性CD16を発現するHLCN061の肺がんおよび中皮腫に対する抗腫瘍効果およびADCC活性について報告する。

## 実験方法

【実験動物】 NOD. *Cg-Prkdc<sup>scid</sup>Il2rg<sup>tm1Sug</sup>/ShiJic* (NOG) マウス (female) を用いた。

### 【モデルマウス作製】

1. Luciferase遺伝子導入したヒト肺がん細胞株を経静脈的に移植し、肺同所生着モデルを作製した。
2. ヒト肺がん細胞株およびヒト悪性中皮腫株を皮下に移植し、皮下移植モデルを作製した。
3. ヒト悪性中皮腫株を胸膜腔内に移植し、胸膜腔内移植モデルを作製した。

### 【抗腫瘍効果の評価】

1. Luciferinを3 mg/mouse腹腔内投与後、in vivo imaging system (IVIS) で発光輝度を測定した。
2. 腫瘍径計測により腫瘍体積 (長径×短径×高さ× $\pi/6$ ) mm<sup>3</sup>を算出した。
3. 生存日数により評価した。

## 結果

### (1) HLCN061静脈内投与の抗腫瘍効果

- ①H1975 (3.0 × 10<sup>5</sup> cells/mouse) をi.v.にてマウスに移植(Day0)
- ②Day13よりHLCN061をi.v.投与 (週3回×2クール)

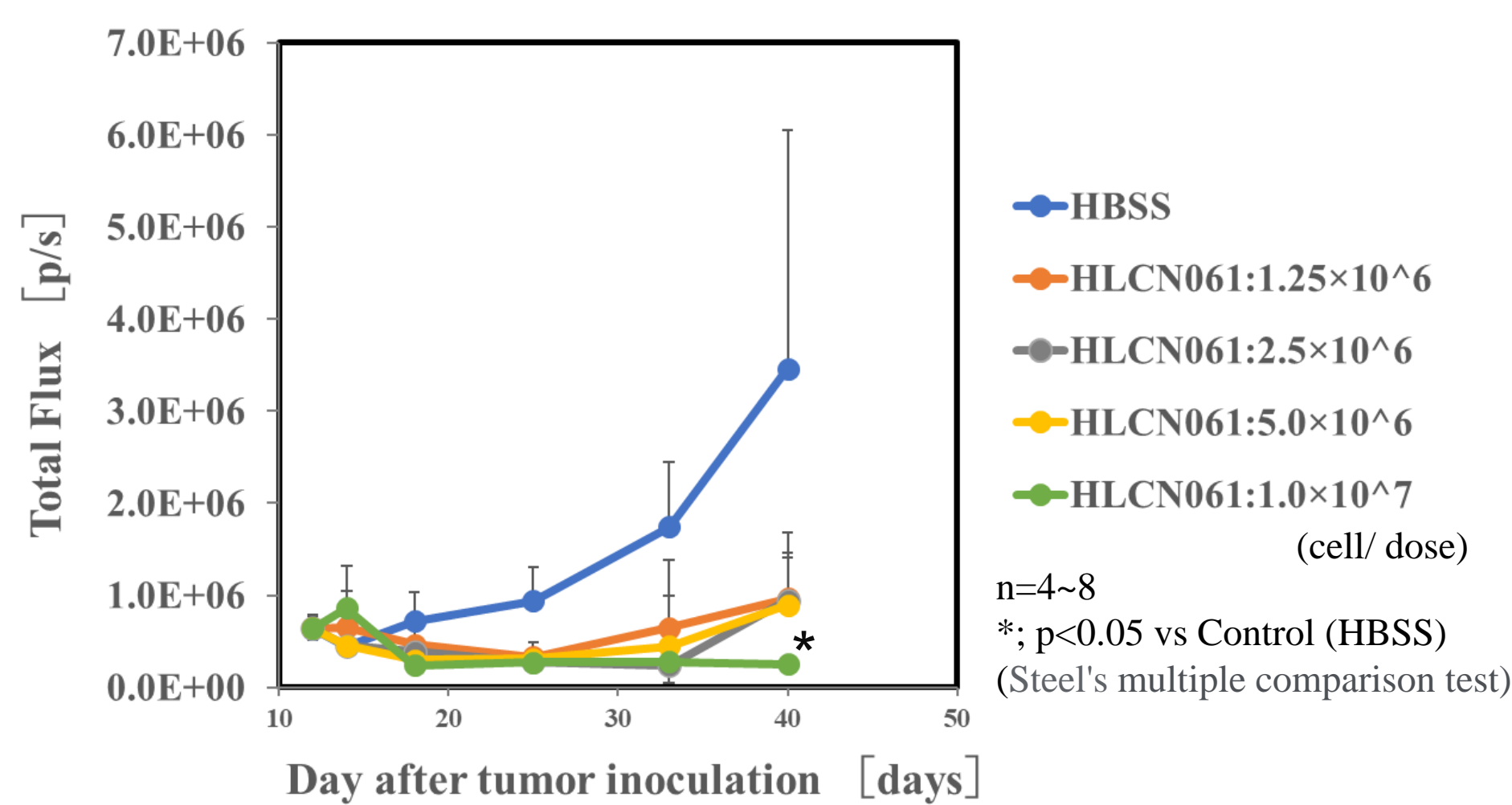


Fig. 1 H1975肺同所生着モデル

- ①HCC827 (5.0 × 10<sup>5</sup> cells/mouse) をi.v.にてマウスに移植(Day0)
- ②Day7よりHLCN061をi.v.投与 (週3回×2クール)

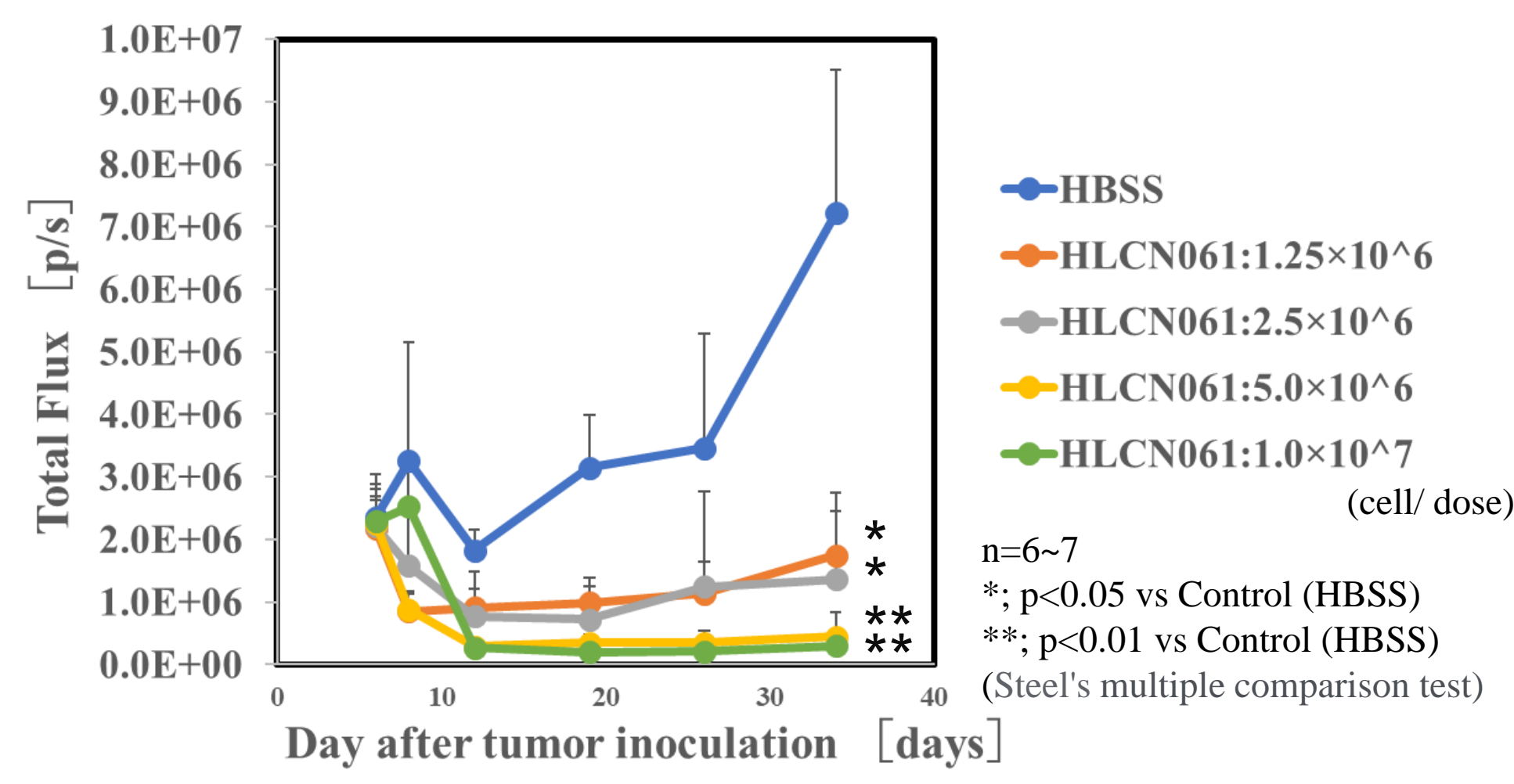


Fig. 2 HCC827肺同所生着モデル

- ①H1975 (5.0 × 10<sup>5</sup> cells/mouse) をマウス皮下に移植(Day0)
- ②Day7よりHLCN061をi.v.投与 (週3回×3クール)

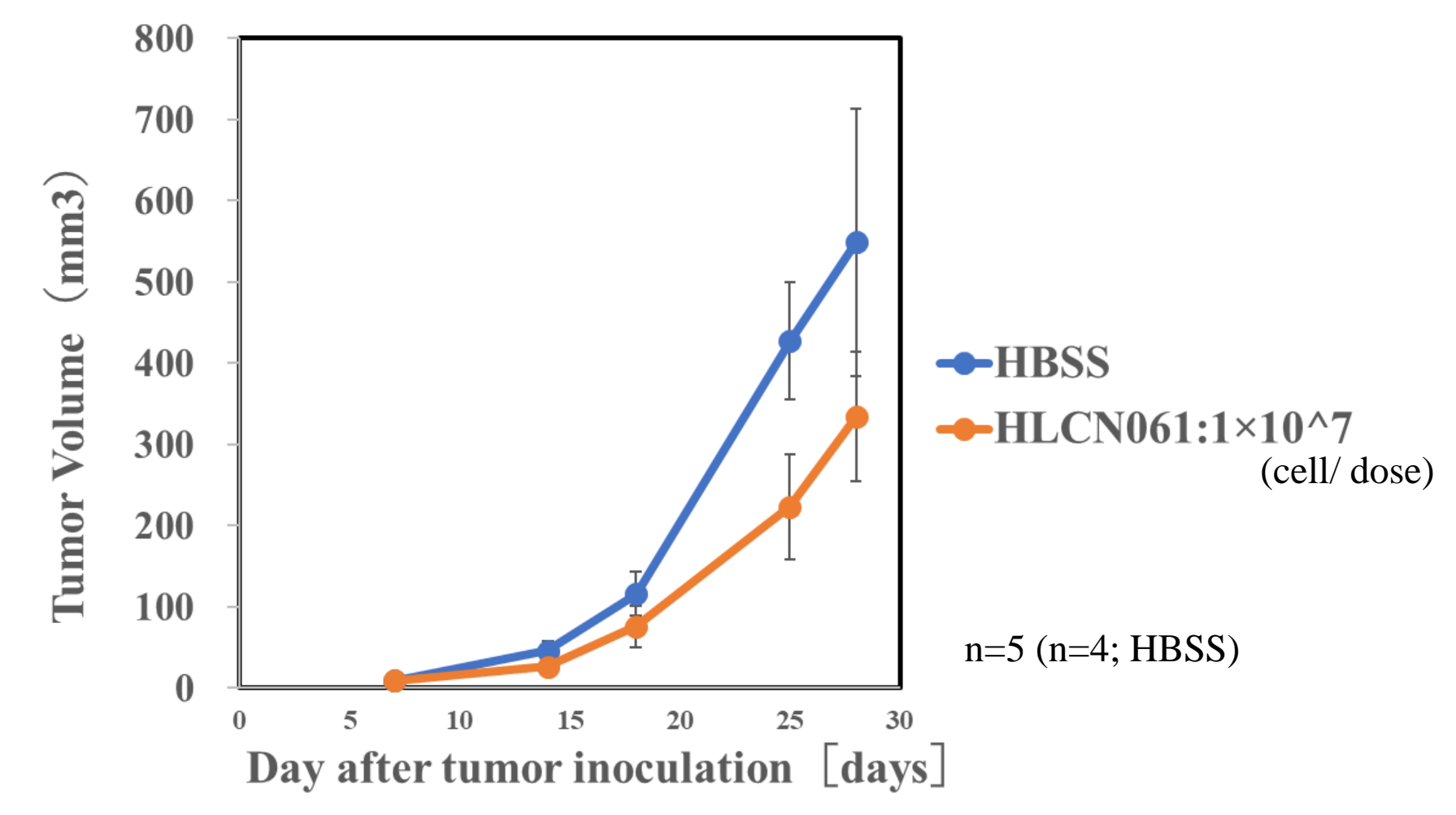


Fig. 3 H1975皮下移植モデル

### (2) HLCN061腫瘍内投与の抗腫瘍効果

- ①MSTO-211H (2.0 × 10<sup>6</sup> cells/mouse) をマウス皮下に移植(Day0)
- ②Day9よりHLCN061をi.t.投与 (週3回×2クール)

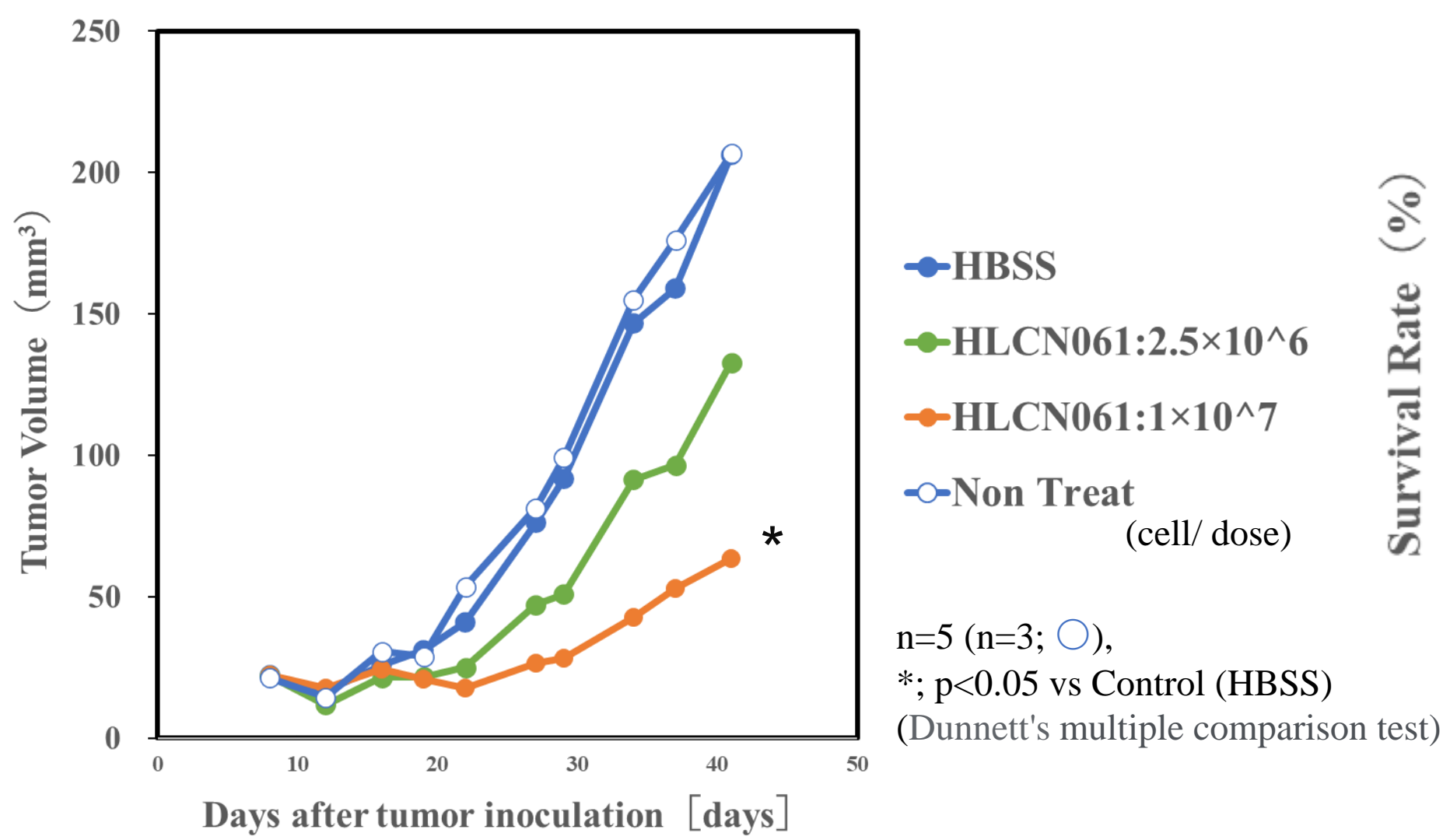


Fig. 4 MSTO-211H皮下移植モデル

- ①MSTO-211H (1.0 × 10<sup>6</sup> cells/mouse) をマウス胸膜腔内に移植(Day0)
- ②Day15よりHLCN061をi.t.投与 (週3回×2クール)

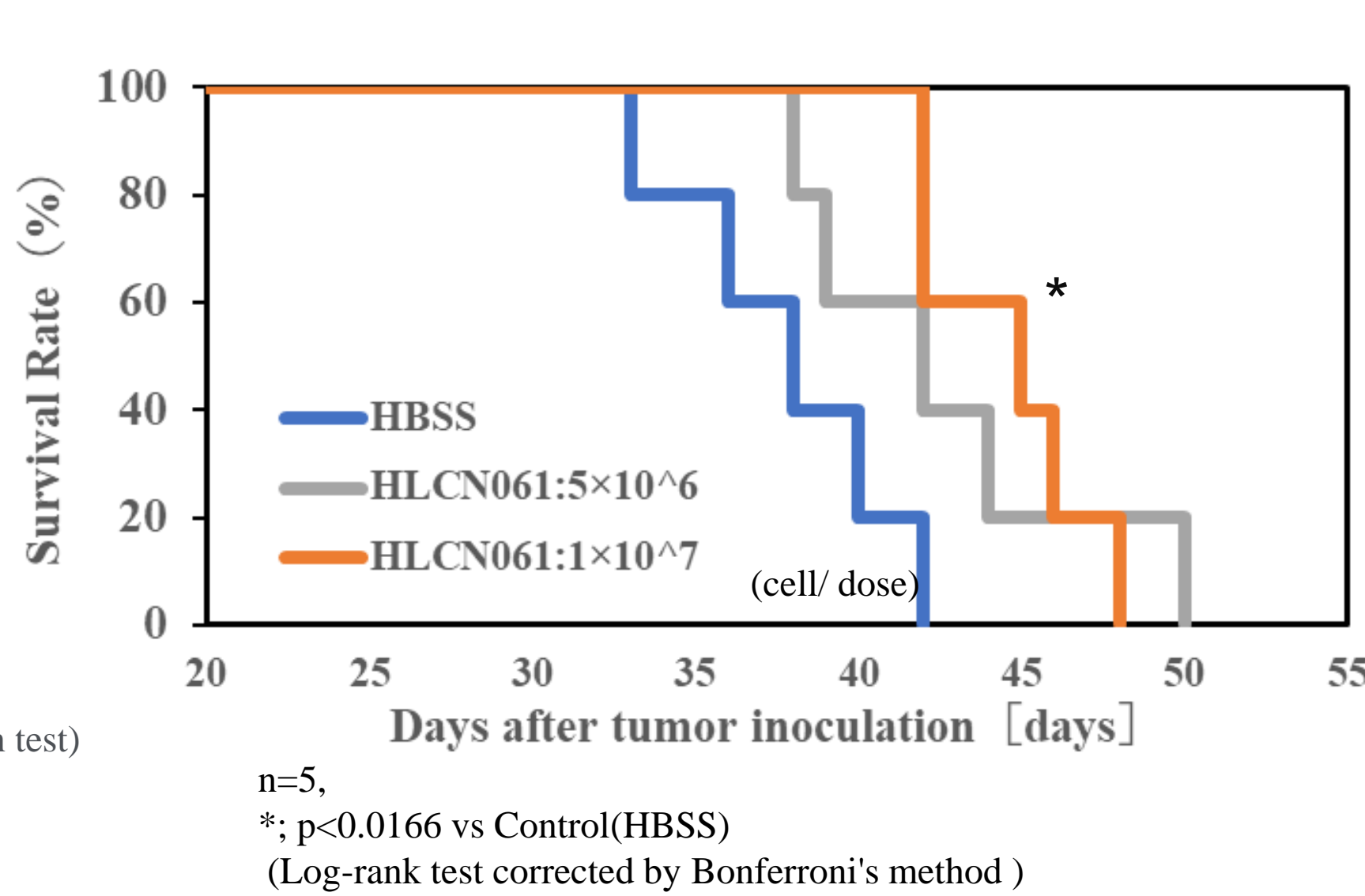


Fig. 5 MSTO-211H胸膜腔内移植モデル

### (3) HLCN061のADCC活性評価

- ①A549 (2.0 × 10<sup>5</sup> cells/mouse) をi.v.にてマウスに移植(Day0)
- ②Day4よりHLCN061をi.v.投与 (週3回×2クール)
- ③Day4よりNecitumumab(Nmab, 抗EGFR抗体)をi.p.投与 (週2回×2クール)

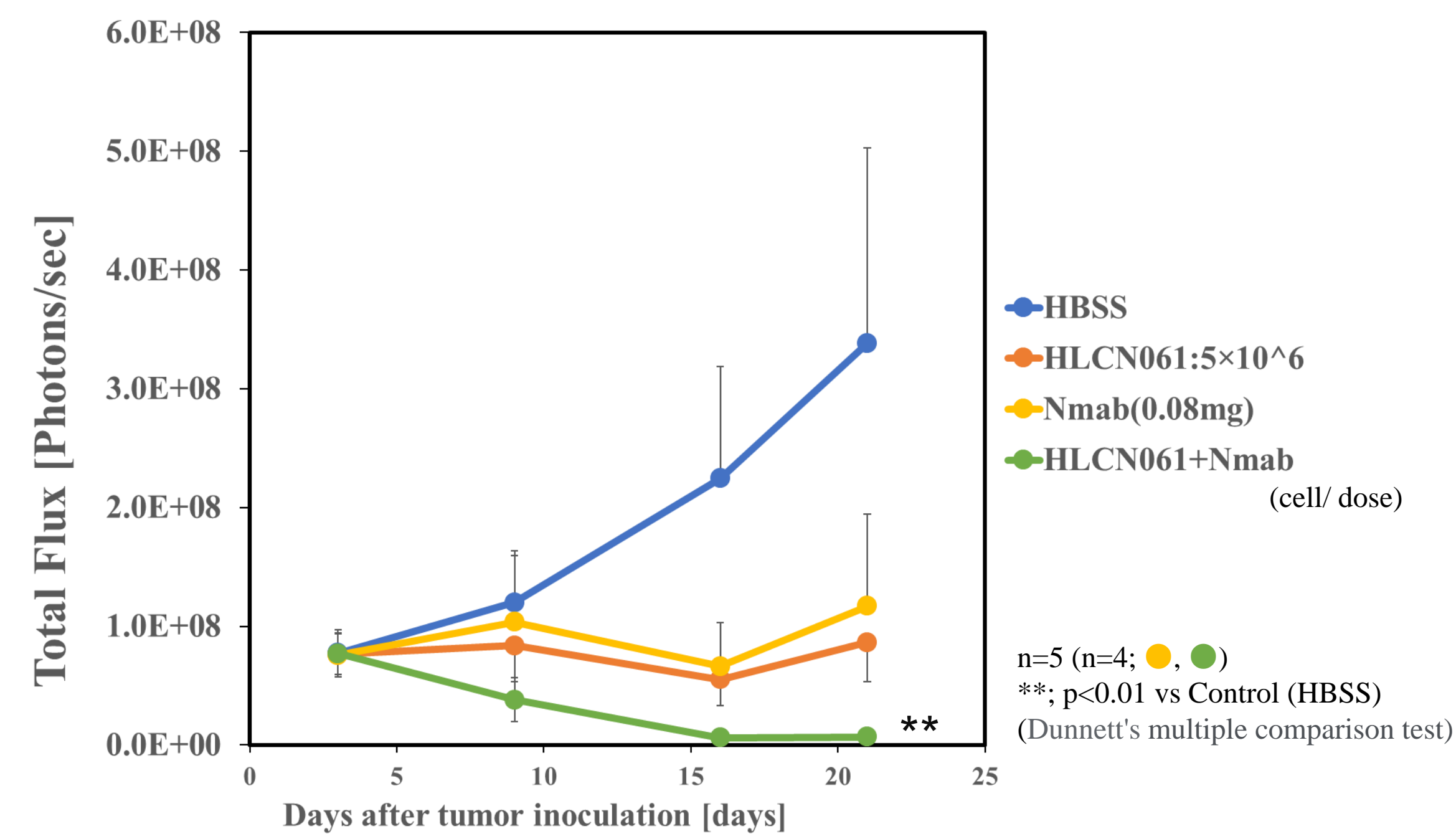


Fig. 6 HLCN061のADCC活性評価

## まとめ

- (1) 肺同所生着モデルにおいて、HLCN061の静脈内投与により、用量に応じた明らかな抗腫瘍効果が認められた (Fig. 1, 2)。
- (2) 肺がん皮下移植モデルにおいて、HLCN061の静脈内投与により、腫瘍増殖抑制傾向が認められた (Fig. 3)。
- (3) 皮下移植された中皮腫細胞株に対するHLCN061の腫瘍内投与により有意な抗腫瘍効果が認められた。また胸膜腔内移植モデルにおいてHLCN061を胸膜腔内投与した群では生存日数の有意な延長が認められた (Fig. 4, 5)。
- (4) Necitumumab(抗EGFR抗体)と併用することにより、ADCC活性によるHLCN061の抗腫瘍効果の増強が確認できた (Fig. 6)。