



Healios

IFN- γ が遺伝子導入iPS細胞由来NK細胞 (HLCN061) の抗腫瘍効果に与える影響

○宮田琴子、長谷川雄大、吉川英里、上杉紀子、細木彩夏、渡邊苑、竹野友理子、木村博信、田村康一

株式会社ヘリオス・神戸研究所

HLCN061は、固形がんに対する抗腫瘍効果を増強するためにCD16, NKG2D, IL-15, CCL19, CCR2遺伝子を導入したヒトiPS細胞由来NK細胞である。IFN- γ が、がん微小環境における免疫細胞の抗腫瘍効果に対して、正にも負にも影響を及ぼすことが示唆されている。そこで、IFN- γ がHLCN061の抗腫瘍効果に与える影響を調べた。IFN- γ を処理したA549に対して末梢血NK細胞は細胞傷害活性が低下するのに対し、HLCN061は増加した。IFN- γ 処理によりA549のHLA-Eの発現が増加したことから、その抑制性NK受容体であるNKG2Aを発現していないHLCN061はHLA-Eによる抑制を受けなかったことが考えられた。また、HLCN061はPBMCに対して末梢血NK細胞と同様に細胞傷害活性が低いことから、がん細胞特異的に抗腫瘍効果を発揮することが明らかになった。さらに、IFN- γ 処理したA549では、ICAM-1の発現が上昇しており、HLCN061の傷害活性の増加が抗ICAM-1抗体で抑制されたことから、IFN- γ により発現が増加したICAM-1を介して、HLCN061のイムノシナプスの形成が増強されたことが考えられた。以上のことから、HLCN061は末梢血NK細胞が抑制を受けるがん微小環境においても、強い抗腫瘍効果を発揮することが期待される。

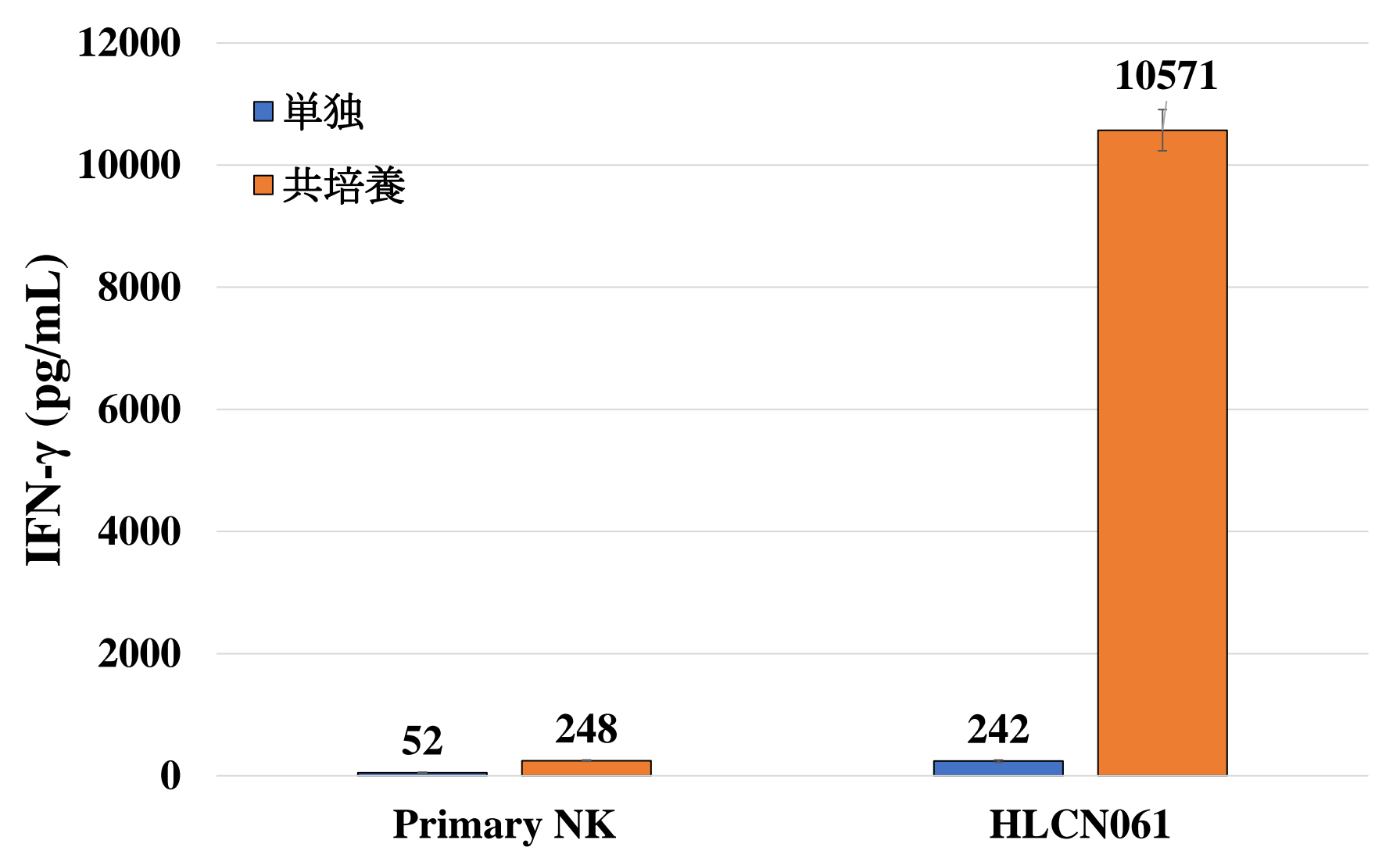


Fig. 1 HLCN061及び末梢血NK細胞のIFN- γ 産生
Target細胞：A549、E/T=3で24時間共培養
■：NK単独、■：A549との共培養

A549との共培養により、HLCN061のIFN- γ 産生が亢進した。

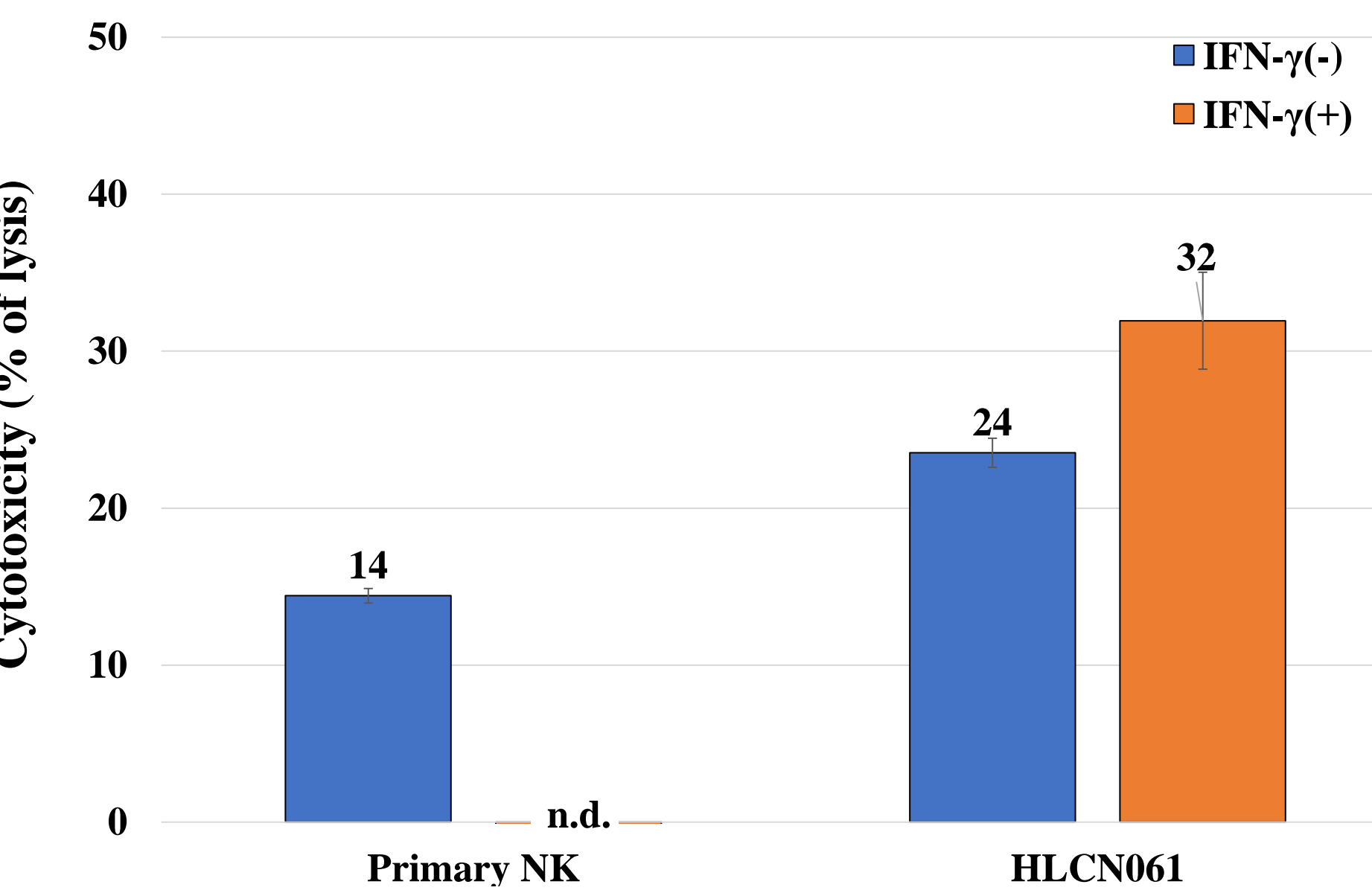
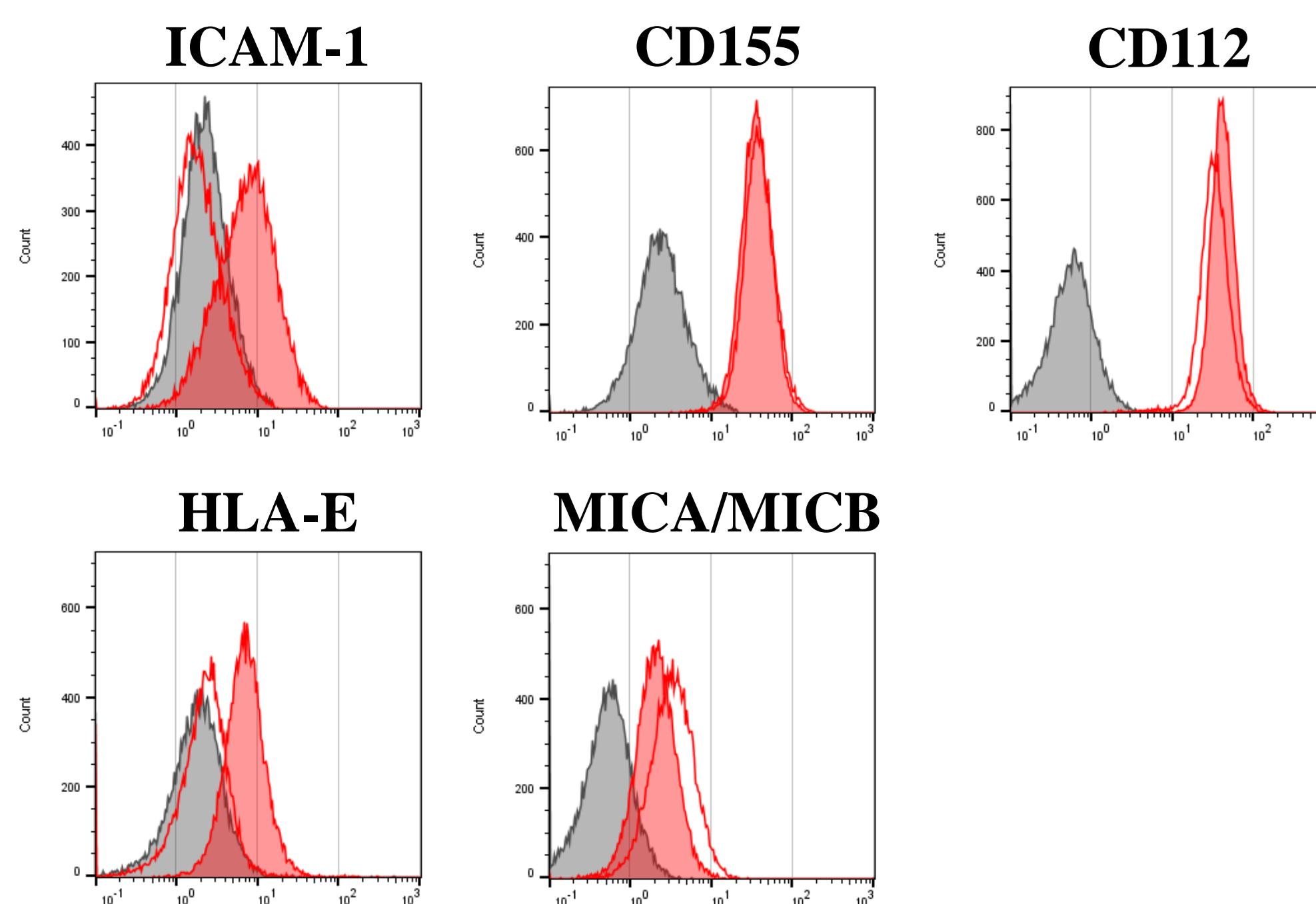


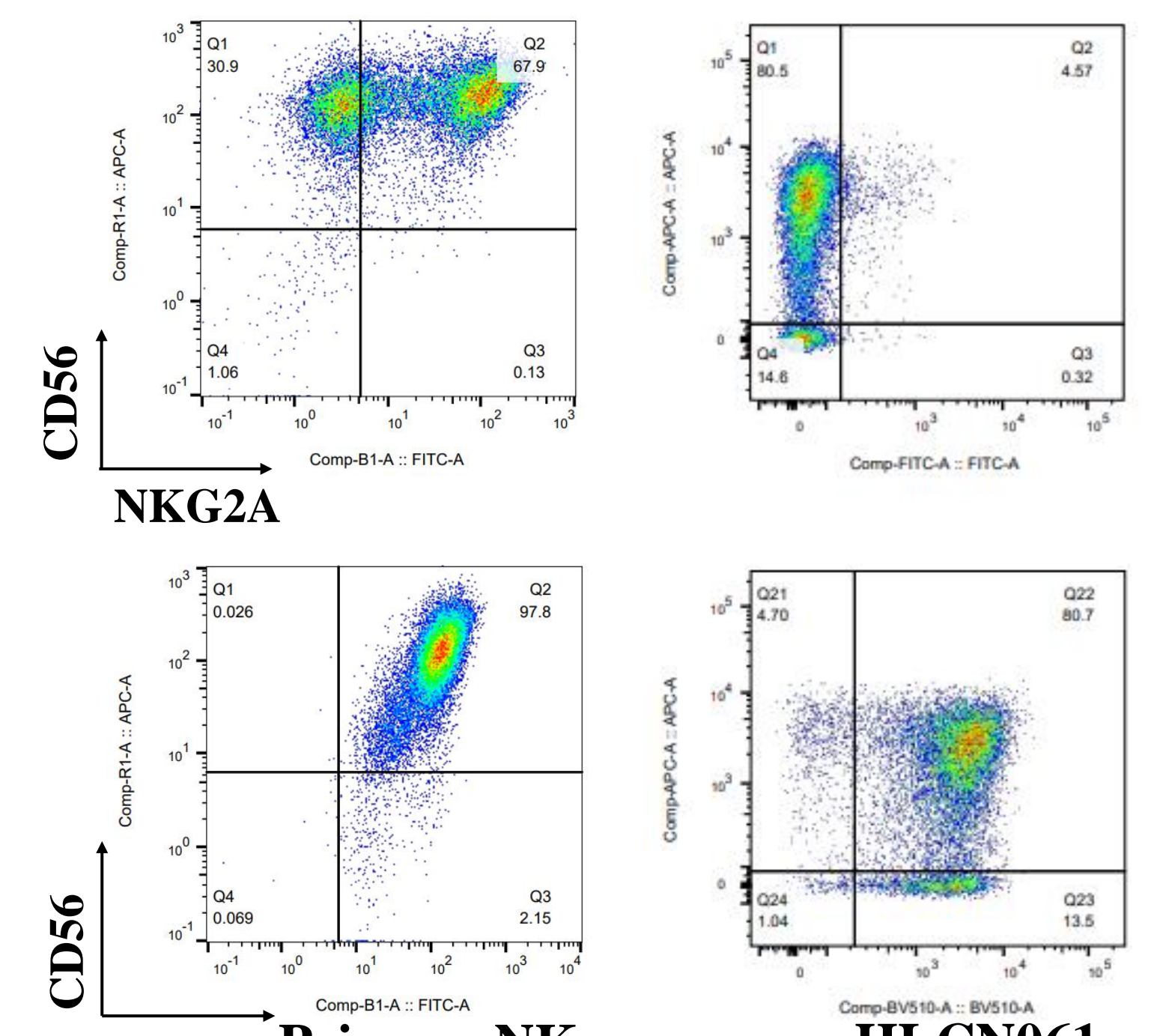
Fig. 2 IFN- γ 処理 (100 ng/mL、24時間) A549に対するHLCN061及び末梢血NK細胞の細胞傷害活性 (LDHアッセイ)、Target細胞：A549、E/T=3で4時間共培養
■：IFN- γ 処理なし、■：IFN- γ 処理あり

IFN- γ 処理A549に対する細胞傷害活性は、末梢血NK細胞は低下したが、HLCN061は増加した。

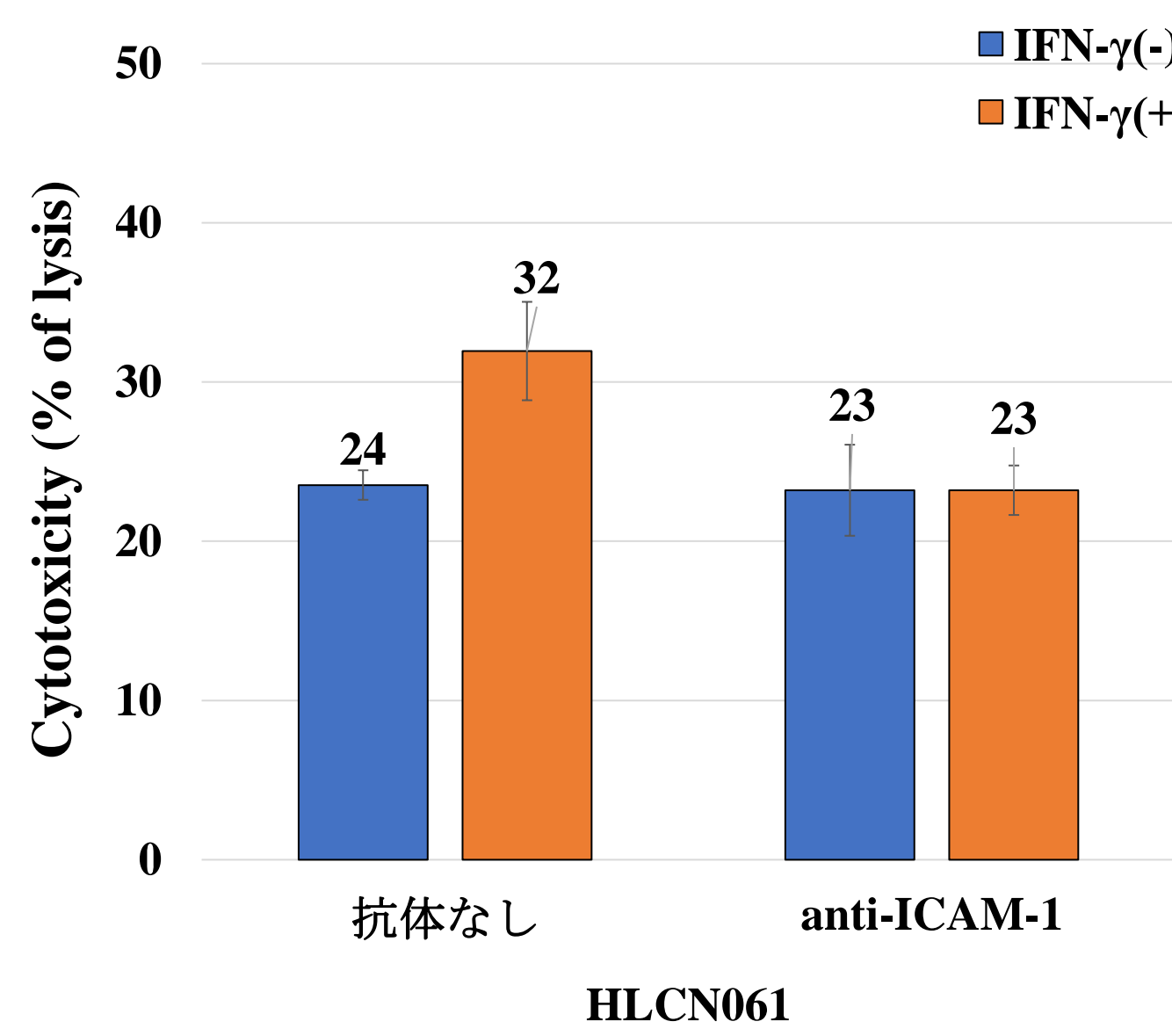


a) IFN- γ 処理 A549のNK受容体のリガンド及びイムノシナプス関連分子の発現

■：Isotype、□：未刺激、■：IFN- γ 刺激



b) NK細胞のNKG2A及びLFA-1の発現
左：末梢血NK細胞、右：HLCN061



c) IFN- γ 処理A549に対するHLCN061及び末梢血NK細胞の抗ICAM-1抗体及び抗HLA-E抗体による抑制効果 (細胞傷害活性)

Target細胞：A549、E/T=3で4時間共培養、左：抗ICAM-1抗体 (HLCN061)、右：抗HLA-E抗体 (末梢血NK細胞)、■：IFN- γ 処理なし、■：IFN- γ 処理あり

Fig. 3 IFN- γ によるHLCN061の細胞傷害活性増強メカニズム解析

IFN- γ 処理A549に対するHLCN061細胞傷害活性の増強は、ICAM-1中和抗体により抑制され、末梢血NK細胞の抑制はHLA-E抗体によりキャンセルされた。

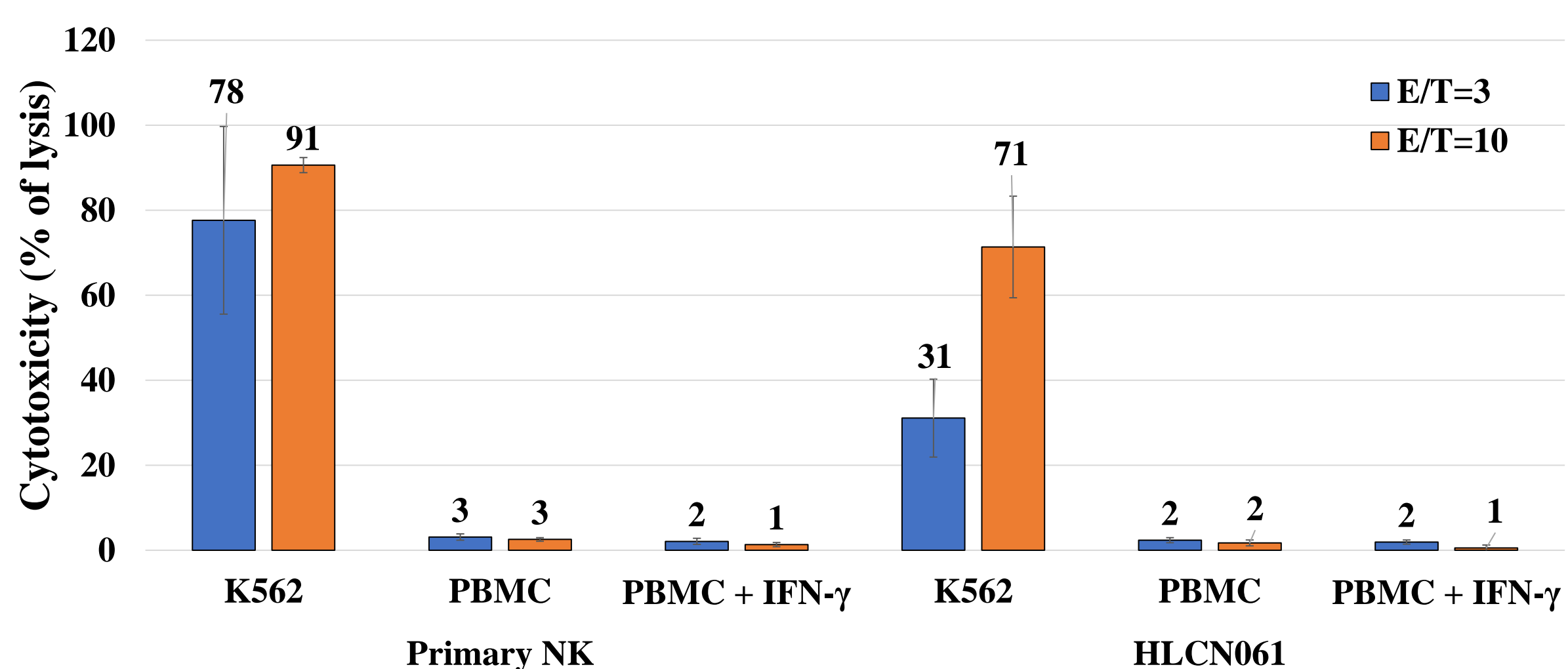


Fig. 4 ヒト正常細胞 (PBMC) に対するNK細胞の細胞傷害活性
Target細胞：IFN- γ 処理ヒトPBMC及びK562、E/T=3及び10で4時間共培養、■：E/T=3、■：E/T=10

HLCN061は、末梢血NK細胞と同様、IFN- γ 処理の有無に関わらずヒトPBMCに対して細胞傷害活性を示さなかった。

まとめ

- IFN- γ 処理したA549に対し、末梢血NK細胞は細胞傷害活性が低下したが、HLCN061は逆に増強した。
- HLCN061の細胞傷害活性の増強効果は、IFN- γ 処理したA549のICAM-1発現に依存していた。→イムノシナプス形成の促進
- 末梢血NK細胞の細胞傷害活性の抑制は、HLA-E/NKG2A経路を介していた。→HLCN061はHLA-Eの影響を受けない
- HLCN061は、ヒト正常細胞に対し、細胞傷害活性を示さなかった。

⇒HLCN061は末梢血NK細胞が抑制を受けるがん微小環境においても、強い抗腫瘍効果を発揮することが期待される

演題名：IFN- γ が遺伝子導入iPS細胞由来NK細胞 (HLCN061) の抗腫瘍効果に与える影響

施設名：株式会社ヘリオス・神戸研究所
氏名：宮田 琴子

筆頭演者は株式会社ヘリオスの社員です。

