

研究テーマ番号	IPSN192003
研究・発明のタイトル	PD-1 発現抑制ペプチドを用いた養子免疫療法の確立
研究分野	ペプチド医薬、癌免疫療法
1) 研究・発明の概要	<p>1) 近年、癌免疫療法として、PD-1 や CTLA-4 をはじめとする免疫チェックポイント分子に対するモノクローナル抗体を用いた治療法が導入され注目を浴びている。しかしながら、抗 PD-1 抗体の全身投与は PD-1 と PD-L1 との結合を遮断することで免疫担当細胞の細胞傷害活性を増強する一方で、重篤な副作用として腸炎や肺炎、心筋炎などの自己免疫疾患様症状が出現することが知られている。今回、発明者らは、癌免疫療法の可能性を広げるため PD-1 分子を標的とする抗体以外の治療法の開発を進め、細胞傷害性細胞 (CTL) の PD-1 遺伝子発現を抑制する細胞膜透過性ペプチドを開発した。本ペプチドで処理された細胞は、個体への投与を中止した後も数日間は持続して細胞傷害活性を発揮することから新たな癌免疫療法として期待される。</p>
2) 成果概要	<p>2) ・本発明は、PD-1 遺伝子の塩基配列に結合する DNA 結合ペプチド、DNA メチル化活性を有するペプチド、及び細胞膜透過性ペプチドの 3 種のペプチド断片を連結させた融合ポリペプチド NTP-GM である。PD-1 遺伝子プロモーター領域上の異なる配列を標的とする 5 種類の NTP-GM (各々 C17、D17、L17、M17、N17 と命名) を作製し、PD-1 遺伝子の 5'側発現制御領域にあるメチル化標的となり得る 2つの CpG アイランド (CR-A 及び CR-B 領域) に対するメチル化能を調べたところ、C17 と D17、L17 の 3 種の NTP-GM にメチル化活性を認めた。さらに、ヒト細胞株における PD-1 遺伝子発現抑制活性の強度から D17 を選択した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・D17 で処理された CTL や NK 細胞を含む末梢血単核細胞 (PBMC) は、PD-1 遺伝子の CR-B 領域がメチル化され、PD-1 遺伝子の発現が顕著に抑制された。さらにこの D17 処理により、PBMC に含まれる T 細胞や NK 細胞の PD-1 陽性細胞数が減少することが示された。</li> <li>・D17 処理による PBMC の PD-1 遺伝子発現抑制が、PBMC の癌細胞に対する殺傷効果を増強させるか調べた。まず IL-2、<math>\alpha</math>CD3 抗体と <math>\alpha</math>CD16 抗体で 14 日間刺激して PD-1 陽性細胞を増幅させた PBMC を、20 nM 濃度の D17 を含む培地で 5 日間培養し、さらに D17 を除いた培地で 2 日間ないし 4 日間培養を継続した。こうして得られた PBMC を標的細胞である RPMI8226 細胞と共培養したところ、RPMI8226 細胞に Annexin V 陽性細胞が出現しアポトーシスが惹起されることがわかった。D17 刺激後に D17 を除いた培地で 4 日間培養した PBMC の細胞傷害活性も維持されていることから、細胞傷害活性は少なくとも D17 を除いてから 4 日間は持続される</li> </ul>



技術紹介シート

3) 適用分野・目標 4) 今後の研究予定	ことがわかった。 ・D17 処理 BPMC は PD-1 遺伝子の発現を抑制し、癌細胞に対する細胞傷害活性を増強することが示された。より安全で効率的な癌免疫療法としての開発が期待される。 3) 養子免疫療法による抗癌治療への応用 4) ・D17 の臨床応用に向けた研究の推進 ・他の免疫チェックポイント遺伝子を対象とした発現抑制ペプチドの研究
希望する提携の種類	アウトライセンス、共同研究
特許出願の予定	出願済
関連特許の出願の有無	無
学会発表の予定	有
共同研究の有無	有
紹介時の希望事項	CAR-T療法を含む養子免疫療法での利用を共通の最終目標にできる企業との共同開発を望む。

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク（株）が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。