

Ursula and Fritz Melchers Travel Award を受賞して

氏名	佐藤 紗香	
所属	富山大学大学院総合医薬学研究科 分子細胞機能学研究室	
発表論文 タイトル	Antitumor Effects of TNF Ligand–Fusion Proteins Targeting Costimulatory TNFRSF Members on T Lymphocytes	

この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Award という名誉ある賞を賜り、大変光栄に存じます。Melchers 博士御夫妻をはじめ、選考委員の先生方、本賞にご推薦いただいた宗孝紀先生に心より御礼申し上げます。2025年2月にご逝去された Fritz Melcher 先生に謹んで哀悼の意を表します。

私は現在、T 細胞に発現する TNF 受容体の一つである OX40 に着目して研究を行っております。OX40 は、活性化 T 細胞上に発現誘導され、活性化抗原提示細胞 (APC) に発現するリガンド OX40L と結合することで、抗原刺激を受けた T 細胞に重要な補助刺激シグナルを伝達します。OX40 に加え、他の TNF 受容体ファミリー分子 4-1BB、CD27、GITR も異なる時期に T 細胞上に発現し、活性化 APC 上の対応する TNF リガンド (TNFL) である 4-1BBL、CD70、GITRL と結合することで、T 細胞応答の調節に重要な役割を果たします。TNF 受容体ーリガンド相互作用は、がん免疫療法の有望な標的と考えられていますが、これら4つの分子ペアが抗腫瘍免疫において同等の T 細胞応答を誘導するのか、それとも異なる応答を誘導するのかは十分に明らかになっていません。

これまでに、私は OX40L をベースにして構造の異なる数種の OX40L タンパク質を設計し、その T 細胞活性化能を *in vitro* および *in vivo* で評価しました。これらの可溶性 OX40L タンパク質は全て OX40 への結合や *in vitro* での T 細胞刺激活性を示すことを確認しました。作製した OX40L タンパク質のなかでもヒト IgG1 定常部の C 末端に3分子の OX40L の細胞外 TNF ホモロジードメインを付加した Fc-scOX40L を抗原で免疫したマウスへ投与すると抗原特異的な CD4⁺ T 細胞応答が最も増加しました。また、同様の構造を持つ他の TNFL タンパク質 (Fc-sc4-1BBL, Fc-scCD70, Fc-scGITRL) を作製し、均一な单鎖構造を持つこれらのタンパク質を用いて同様の実験を行ったところ、いずれの TNFL タンパク質においても抗原特異的 CD4⁺ T 細胞応答が観察されました。このことから、この構造は OX40 および他の TNF 受容体に対するアゴニストとして優れていることが示唆されました。さらに、これら4種の Fc-scTNFL タンパク質の抗腫瘍活性を評価した結果、Fc-scOX40L および Fc-sc4-1BBL は腫瘍増殖を抑制し生存期間を延長したのに対し、Fc-scCD70 や Fc-scGITRL ではその効果が認められませんでした。

以上の内容を、第 54 回日本免疫学会学術集会で口頭およびポスター発表いたしました。質疑や議論を通して様々な観点から自分の研究を捉えることができ、今後行るべき課題や新たな問い合わせる機会となりました。今後、抗腫瘍効果の違いについて詳細な解析を進めるにあたって、研究の展開の可能性を広げるための良い刺激となりました。学術集会では、著名な先生は勿論、多様な背景の研究者の方々が取り組まれている最新の研究についてお話を伺い、自身の研究分野だけでなく様々な知見を得ることができました。また、同年代の方々による発表を通して自身の未熟さを改めて実感し、研究活動の更なる進展に向けた熱意を強く持つ契機となりました。

最後になりましたが、日頃より研究をご指導いただいている宗孝紀先生、守田雅志先生、國石茉里先生、また研究を支えてくださった研究室の皆様にもこの場を借りて厚く御礼申し上げます。今回の受賞を励みとして、少しでも免疫学の発展に寄与できるよう、より一層研究に邁進して参ります。