

z-Movi® 細胞間結合カ測定システム アプリケーション集

細胞間結合カ(アビディティ)の解析で確実性が高い細胞療法候補品の選択を実現

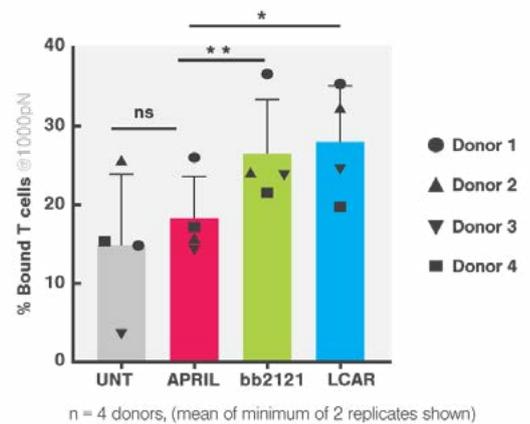
効力

アビディティ解析によりAPRIL CAR-T療法の低奏効率の原因を特定

多発性骨髄腫療法であるAPRIL CARの第I相臨床試験が失敗した際、既存の*in vitro* アッセイでは低い臨床効果の原因を特定することができませんでしたが、アビディティ解析を用いたところ、その特定に成功しました。

APRIL CARは、BCMAを発現する標的細胞への腫瘍結合性が著しく低下しており、FDAが承認した臨床CARの中で一番低いことが判明しました。臨床試験前にアビディティ解析を実施していれば、多くの情報に基づいてCARのポテンシーを評価することができ、別の候補を選択することが可能だったかもしれません。

参考文献 Lee et al., JITC 2023



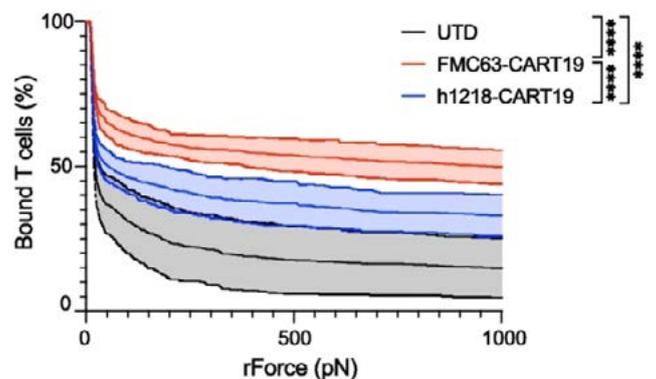
安全性

アビディティ調節により、T細胞の疲弊と安全性が改善し、リンパ腫において100%の奏成功率を達成

製品化されたCAR-T療法では、依然として多くの課題が残っており、患者の大半が完全奏効に至らず、最終的には再発してしまいます。

ペンシルベニア大学のMarco Ruella教授は、T細胞と腫瘍細胞との会合を強すぎない程度に調節することでT細胞疲弊を低減し、安全性を高める新しいCAR-Tスクリーニング法を開発しました。このアプローチにより、活性化による細胞死が減少し、*in vivo*での細胞増殖が改善され、強い抗腫瘍応答と優れた臨床結果を得ることができました。

参考文献 Zhang et al., Molecular Cancer, 2023



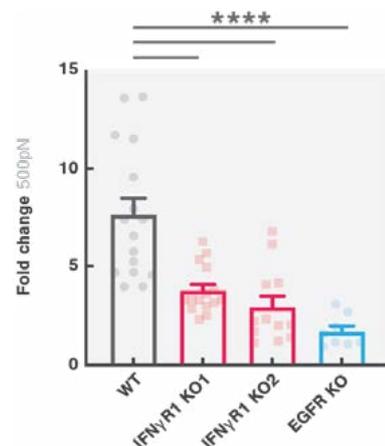
感受性

固形腫瘍標的に対するT細胞の結合性を測定することで新たな作用機序を解明

固形腫瘍の抵抗性メカニズムの解明は免疫療法において重要な課題です。Marcela Maus教授のグループは、アビディティ解析を用いてT細胞の結合性とエフェクター機能を調べ、抵抗性の作用機序を解明しました。

本研究により、腫瘍細胞のIFN γ Rが欠失すると接着分子の増加を抑制し、エフェクター細胞との細胞接着を回避することが判明しました。

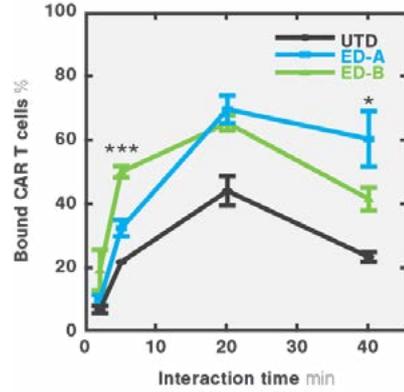
参考文献 Larson et al., Nature, 2022



結合カイネティクスから異なるCARシグナル伝達ドメイン間の結合ダイナミクスの違いが判明

本研究では、共通したscFvと膜貫通ドメインを持ち、異なるシグナル伝達ドメインを持つ2つのCAR (ED-AまたはED-B) のアビディティカイネティクスを解析しました。ED-B発現CAR-T細胞は標的細胞にすばやく結合しますが、結合の持続力は低いです。一方で、ED-Aはゆっくり標的細胞に結合しますが、高い結合力を長く維持します。

以上より、ED-Aは生体内でも優れた結果が得られると期待されます。このアビディティのカイネティクスデータは、ED-AがED-Bよりも優れた持続性を持っていることを示しています。



参考文献 US Academic Collaboration, 2022 (Anonymous)

その他のアプリケーション

CAR-NK

Chockley et al., **Synapse-tuned CARs enhance immune cell anti-tumor activity**, *Nat. Biotech.*, 2023

St. Jude'sのGottschalk博士の研究室は、シナプス間の相互作用を調節して細胞活性を高めると、CAR-NK細胞の*in vivo*抗腫瘍機能が高まることを示しました。アビディティはシナプス形成が増強したCAR-NK細胞を選択するのに最良のツールであり、また生体内において腫瘍クリアランスと治療効果を最も早く予測することができました。

細胞エンゲージャー

LUMICKS, **Accelerate your cell engager discovery with high throughput measurements of cell avidity**, *application note*, 2023

インキュベーション時間を長くすると、アビディティ強度は約8倍に増強し、blinatumomab特異的細胞結合が時間依存的であることが示されました。最も高いアビディティ強度は、どのインキュベーション時間においても、20 nMの濃度で観察されました。より高い濃度では、アビディティは安定または減弱し、この傾向は従来のアッセイでも観察されました (Betts and van der Graaf, 2020)。これはCD19とCD3の両方がblinatumomabで飽和され、三量体複合体の形成が阻害された結果であると考えられます。

免疫細胞

Bouti et al., **SIGLEC-5/14 Inhibits CD11b/CD18 Integrin Activation and Neutrophil-Mediated Tumor Cell Cytotoxicity**, *Int. J. Mol. Sci*, 2023

シアル酸-SIGLEC-5/14の相互作用を阻害すると、CD11b/CD18が活性化し、好中球のアビディティの増強につながることをSanquin研究所の研究者が発見しました。

細胞接着

Wang et al., **Acoustic force-based cell-matrix avidity measurement in high throughput**, *Biosensors* 2023

がん細胞と細胞外マトリックス (ECM) との相互作用は、腫瘍形成、浸潤、転移にとって極めて重要です。このプロセスの解明はがん生物学の主要なテーマの一つであり、分子メカニズムの解明や細胞接着分子を標的とした治療戦略の研究開発が進められています。細胞-ECM間接着強度を測定する従来の方法は、スループット、感度、再現性に欠けることが多いですが、本研究ではアビディティを測定することで、細胞-ECM接着力を再現性高く迅速に定量化し、*in vivo*での治療効果が予測しやすくなりました。

アビディティ解析に関する論文リストはこちら:



lumicks.com/knowledge/cell-avidity-publications/

輸入販売元



本社 大阪府箕面市船場西三丁目10番3号
〒562-0036 TEL 072(730)6790 FAX 072(730)6795
東京支社 神奈川県川崎市中原区新丸子東三丁目1200番地 KDX武蔵小杉ビル
〒211-0004 TEL 044(430)3245 FAX 044(433)4390
つくば営業所 茨城県つくば市竹園二丁目3番17号第一・ISSEIビル
〒305-0032 TEL 029(850)3771 FAX 029(856)3881
神奈川営業所 神奈川県藤沢市藤が岡一丁目8番14号 田中ビル
〒251-0004 TEL 0466(55)4110 FAX 0466(55)4120

<https://www.kiko-tech.co.jp/>



- ・記載の内容は2024年9月現在のものです。
- ・記載の内容は予告なく変更することがありますので、ご了承ください。
- ・掲載製品は研究用にもみ使用できます。診断目的及びその手続き上での使用はできません。