

生命と化学

2020 年度採択研究代表者

2022 年度

年次報告書

田良島 典子

徳島大学 大学院医歯薬学研究部

准教授

抗体-核酸結合体による immunogenic cell death 誘導法の開発

研究成果の概要

本研究では、抗体-核酸結合体の活用による標的細胞特異的な immunogenic cell death (ICD) 誘導法の確立を目的とする。ICD とは、免疫応答を誘発しやすいタイプの細胞死であり、がん免疫療法への応用が期待されている。ICD 過程においては、細胞膜の障害により、HMGB1 や ATP などのダメージ関連分子パターンの細胞外漏出など特徴的なイベントが生じ、細胞間コミュニケーションを介して免疫細胞が動員される (Garg *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1805*, 53-71)。本研究では、ICD を誘起する最初のイベントとなる細胞膜の障害を抗体-核酸結合体により特異的且つ人為的に起こす戦略を立案した。

2022 年度はまず、前年度に引き続き、外部刺激 (光照射) に応じて分子間でグアニン四重鎖構造を形成するオリゴ DNA (G4 DNA) の合成を行った。グアノシンアナログの導入数、リンカー構造ならびに塩基配列を検討し、高次構造の異なる G4 DNA を獲得した。各種 G4 DNA について、光照射前後の CD スペクトル解析を行った結果、設計通り、外部刺激に応じてグアニン四重鎖構造が形成される様子が観察された。また、外部刺激として用いる光波長と構造応答性についても最適化を実施した。

得られた各種 G4 DNA とリンカー分子、ならびに抗体との三分子縮合により、G4 DNA-抗体結合体を作成し、外部刺激に応じた G4 DNA-抗体結合体の高次構造変化を確認した。また、抗体に対する G4 DNA の結合数ならびに結合位置について精査した。さらに、G4 DNA-抗体結合体が標的細胞の細胞死を誘導出来ることを確認した。現在、G4 DNA-抗体結合体の構造と細胞死誘導の関係性ならびに細胞死誘導メカニズムについて精査を進めている。