

ID No.	1030
研究課題名	固形がん適応 CAR/TCR 標的分子の探索と CAR/TCR-T 細胞の作出
研究代表者	渡部 良広 (金沢大学・特任教授)
研究組織 受入教員	東條 有伸 (東京大学医科学研究所・教授) 二見 宗孔 (東京大学医科学研究所・助教)
研究報告書	
<p>固形がんにおいて高頻度に発現誘導がみられる oncofetal antigen“X”については、過去の申請者らの基礎研究と臨床 P1 試験において、患者血清および血球 T 細胞の反応性が検出できることを明らかにしている。細胞性 T 細胞反応のみならず血清中抗体もがん抗原発現細胞の増殖やアポトーシス誘導に関与があるものとの仮説から、本検討を行ってきた。今年度の 11 月期までの検討結果を以下に記す。</p> <p>目標とする CAR-T および TCR-T 作出に先立ち、①TCR-T 作出用の HLA-A24 提示エピトープの探索を行った。X 分子は X1, X2 の相同分子と高い相同性を有し、いずれも oncofetal antigen としての特徴を有するので、本研究では、これら 3 分子の相同配列をデザインした。その目的は、がん患者共通性 (universality) の向上である。次年度に、健常人またはがん患者血球からの A24-epitope を用いた X (X1, X2) 特異的 CTL 細胞の誘導を試みる。</p> <p>上記目標の CAR-T 作出のために、②-1.X 高発現がん細胞の探索と MEK 阻害薬処理による細胞表面発現の検討を行い、②-2.抗体エピトープの同定を、今年度中に実施の予定としている。②-1.の具体的な結構結果について以下に記す。</p> <p>3 種の候補がん細胞株について、各々の X 抗原の細胞内発現を確認し、MEK 阻害薬処理により増殖を停止させたがん細胞株 (A549, SM-MEL28) において IMP3 細胞表面発現が上昇または上昇傾向であることを把握した。がん細胞で高発現ながん抗原であるが、本来細胞内局在の X 分子の分布を逸脱する膜表面分布との結果であったため、PE 標識 Annexin V と 7-AAD 染色を用いて X (Arexa 488) との 3 重染色を行い、膜表面 X 染色細胞が 7-AAD 陰性かつ Annexin V 陰性であることを把握した。現在、申請者らが既知見として保有する X 抗体エピトープ (患者血清および IMP3 免疫ウサギ血清; 両者エピトープの共通性が高いことを把握済み) を用いて、膜表面で検出される抗体エピトープを同定する試みを、本年度中に実施する予定である。</p> <p>以上、本研究の目的とする CAR-T および/または TCR-T 作出のための両エピトープの決定を、今年度中に終了予定である。次年度には、決定したエピトープを認識する単クローン抗体 Fab の同定および/または TCR-$\alpha\beta$ 組合せと VDJ 配列の同定を行う予定とする。</p>	