

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(金沢大学附属病院先端医療開発センター・特任教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	東條 有伸(東京大学医科学研究所分子療法分野・教授) 二見 宗孔(東京大学医科学研究所分子療法分野・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”IMP3/L523S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(抗体)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。T細胞反応のみならず血清中抗体も本がん抗原発現細胞の増殖やアポ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。</p> <p>目標とするCAR-TおよびTCR-T作出を行うに当たり、昨年に引き続き、ユニバサリーの高い抗体エピトープの同定を試みた。昨年度に、IMP3がん細胞のtrametinib処理による細胞表面表出の可能性を把握し、今年度には、使用したIMP3認識抗体のエピトープ同定を予定した。Ras変異がん細胞株をtrametinib処理することで、IMP3認識抗体陽性細胞が検出できる評価系において、その認識エピトープ同定を試みた。なお、生出するIMP3陽性細胞はAnexin V陰性に認められることを確認している。</p> <p>そのIMP3認識抗体エピトープを同定することで、同定する抗体CDRs配列のIMP3特異性が担保でき、作出するCAR-T細胞の特異性に反映されると考えられる。具体的には、申請者らが過去に同定した、がん患者血清中IMP3認識抗体の主要な7つの認識エピトープ(直鎖ペプチド)から2候補エピトープを選択し、本IMP3認識mAb(細胞染色に使用した抗体)で検出できるかを指標として検討した。いまのところ、選択した2候補エピトープは本IMP3認識抗体で検出できていない。また最近になり、circulating IMP3をがん患者血清で検出するmAbsの報告があり、血中IMP3量の多少により術後予後が顕著に異なることが報告された(IJC, 2019)。2種類のmAbを用いて血中IMP3量を定量比較しているので、それらmAbと追加エピトープ候補を検討することとし、抗体およびペプチドの準備中である。このmAbsの入手が遅れている。以上、CAR作出のための抗体選択の現状である。</p> <p>次に、TCR-T作出用のHLA-A24/A2提示エピトープを用いたIMP3認識CTL誘導については、昨年度に調査・選定した5つのT細胞エピトープ候補を、今年度に2候補エピトープを合成した。それら配列は、IMP3がIMP-1,IMP2とのファミリー分子oncofetal antigenであることから、IMPsファミリー分子の相同配列である。これらペプチドを準備し、A24/A2拘束性エピトープCTLの誘導を予定していたが、CTL誘導は未実施である。</p> <p>以上、本研究の目的とするCAR-Tおよび/またはTCR-T作出のために、今年度予定していた両エピトープの同定は未達である。引き続き今後の実施項目であり、決定するエピトープを認識する抗体CDRs配列の同定および/またはTCR-α β 組合せとVDJ配列の同定を予定する。</p> <p>なお受入れ教員の退職に伴い、ここまでで本共同研究を終了とした。</p>	