
【演題 1】

血液がんに対する新規 CAR T 細胞療法の開発

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

教授 保仙 直毅 (ほせん なおき)

勤務先：

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

学歴・職歴：

平成 6 年	大阪大学医学部卒業
平成 6 年～10 年	大阪府立成人病センター等にて一般内科及び血液内科 臨床研修
平成 10 年～	大阪大学大学院医学系研究科 博士課程入学
平成 14 年	博士号（内科学）取得（大阪大学）
平成 16 年～19 年	スタンフォード大学医学部 ポスドク研究員
平成 19 年～令和元年	大阪大学大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学寄附講座 准教授
（平成 21 年～25 年	大阪大学大学院医学系研究科 生体情報科学 准教授兼任）
令和 2 年～	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

学位：

医学博士

所属学会：

日本血液学会、日本癌学会、日本内科学会、他

専門分野：

血液内科学、腫瘍免疫学

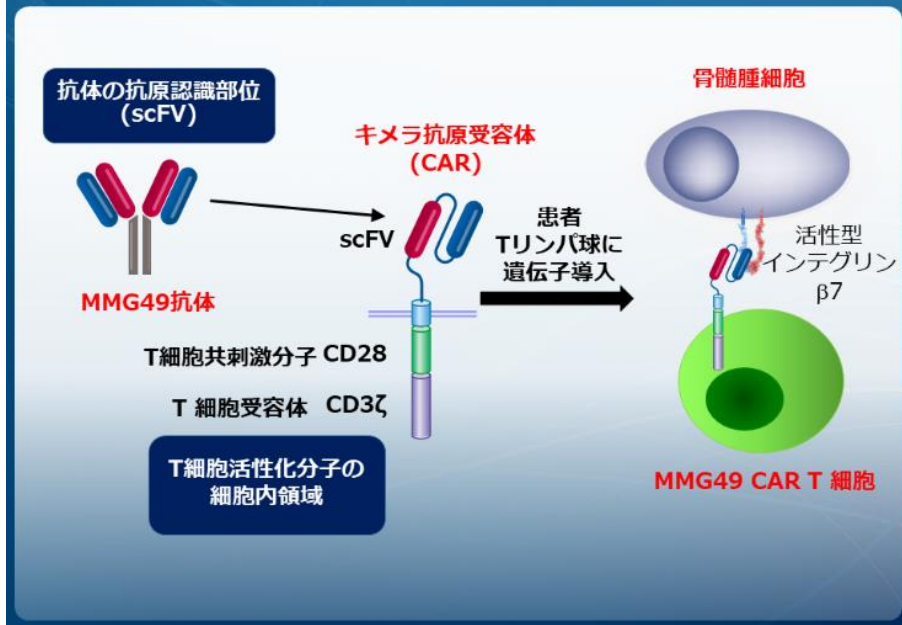
受賞歴：

平成 19 年度 日本白血病研究基金若手研究奨励賞

要 旨

がん特異的 T 細胞が認識しているのは、遺伝子変異に伴ってできるネオアンチゲンである。そのため、チェックポイント抗体療法の効果が期待されるのは、メラノーマや一部の肺癌等の遺伝子変異の多いがんである。そのため、それ以外の遺伝子変異の比較的少ないがんを自己の免疫系により攻撃させるためには、T リンパ球にがん細胞を異物として上手く認識させるための戦略が必要である。がんを免疫系に異物として認識・排除させる方法として、モノクローナル抗体が既に広く臨床応用されている。そこで、モノクローナル抗体の抗原認識部位を利用し、T リンパ球にがん細胞を異物として上手く認識させようというのがキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor : CAR) のアイデアである。抗体の抗原認識部位(single chain Fv : scFv)と T 細胞受容体のシグナル伝達部位 (CD3 ζ)、T 細胞の共刺激分子である CD28 あるいは 41BB を融合させて CAR を構築する。レトロウイルスベクター等により、CAR を T 細胞に遺伝子導入したものが CAR T 細胞である。実際には、患者から採取した末梢血リンパ球に CAR 遺伝子を導入し、増幅培養した後、体内へ戻すことで治療が行われる。CAR T 細胞は、抗体と細胞傷害性 T 細胞の長所を併せ持った細胞で、抗体のように高い特異性でがん特異的抗原を認識し、細胞傷害性 T 細胞のように強い細胞傷害活性と高い増殖力をもってがんを攻撃する。CD19 を標的としたリンパ性白血病に対する CAR T 細胞療法が今年我が国でも承認され、非常に注目を浴びているが、それ以外の疾患については良いがん特異的標的を見出すのに世界中が苦勞しているのが現状である。遺伝子やタンパク質の探索はすでに世界中で徹底的に行われ、新規治療標的の同定はきわめて困難と考えられる。しかし、もし、タンパク質の翻訳後変化 (糖鎖修飾や立体構造変化など) により形成されるがん特異的抗原があれば、それらは今までの網羅的解析では見逃されているのではないかと我々は考えた。そこで、難治性血液がんである多発性骨髄腫においてそのような細胞表面抗原を同定することを目指して研究を開始した。骨髄腫特異的標的抗原を同定するために、骨髄腫細胞に結合する抗体を 10,000 クローン以上作製し、その中から正常血液細胞には結合せず、骨髄腫細胞に特異的に結合する抗体 MMG49 を同定した。この MMG49 が認識しているタンパクを同定したところ、不思議なことにリンパ球に広く発現しているはずのインテグリン β 7であった。さらに解析を進めたところ、MMG49 は活性化型立体構造のインテグリン β 7のみを認識すること、そして、インテグリン β 7 は骨髄腫細胞では恒常的に活性化型立体構造をとっているために、MMG49 は骨髄腫細胞に非常に多く結合することが明らかになった。MMG49 由来のキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞は、正常な造血細胞を損傷することなく抗骨髄腫効果を発揮した。これらの結果は、MMG49 CAR T 細胞療法が MM に対して有望であることを示しているだけでなく、細胞膜タンパクの発現自体ががん特異性を有さなくても、その活性化型構造が癌免疫療法の標的となり得ることを示している。

MMG49 CAR T細胞の作製



活性型インテグリンβ7を認識するMMG49 CAR T細胞は 骨髓腫に対する有望な新規治療である

