

細胞内癌関連抗原由来ペプチドを標的とした T 細胞受容体様抗体の開発

富山大学大学院理工学研究部（工学）・教授 黒澤信幸

癌細胞には、遺伝子変異に由来する癌細胞特異的な「癌抗原 (TSA)」や、癌細胞に多く発現するが正常細胞では発現が極めて少ない「癌関連抗原 (TAA)」が存在し、これまで様々な癌で百種類以上の TSA や TAA が同定されている。抗体医薬品は、癌細胞表面に発現する TAA 等を特異的に認識し結合することで、高い治療効果と副作用の軽減を可能としたバイオ医薬品である。しかし TAA の多くは細胞内に局在するため、細胞外で作用する抗体の標的分子となり得ない。このため近年では、抗体医薬品のターゲットとなる TAA の枯渇が大きな問題となっている。TSA や TAA は、他の細胞性タンパク質と共に細胞内で 8~11 アミノ酸からなるペプチドに分解され、その一部分が癌抗原ペプチド (pTA) として MHC (HLA) クラス I 分子と複合体 (pTA/HLA) を形成して細胞表面に提示される。癌細胞は、その目印である pTA/HLA に結合する癌特異的 T 細胞受容体 (TCR) を発現する T 細胞によって認識され、攻撃を受ける。近年、癌特異的 TCR を T 細胞に遺伝子導入して作成される TCR 改変 T 細胞が新しいがん治療法として注目を集めているが、高額な治療コストやインフラ整備など解決すべき課題が多く残されている。このため TCR に代わり、pTA/HLA に特異的に結合する能力を有する T 細胞受容体様抗体 (TCRm-Ab) が、細胞内 TAA を標的とした有望な抗体医薬品として期待されている。しかし TCRm-Ab には、HLA と共に pTA を認識する能力が求められるため、特異性の高い TCRm-Ab の開発は容易ではない。本研究では、我々が開発したハイスループット組換え抗体産生技術を基盤に、細胞内 TAA の一種であるサバイビン 2 B に由来する抗原ペプチド (SV2B) と HLA-A*24 からなる複合体 (SV2B/HLA-A24) を認識する TCRm-Ab の開発を行った。

[方法] 免疫マウスより、SV2B/HLA-A24 で標識された抗原特異的形質細胞をセルソーターを用いて単離し、これより抗体遺伝子をクローン化、293FT 細胞を用いて組換え抗体を発現させた。各種ペプチド/HLA-A24 複合体を用いた ELISA、並びに T2 細胞を用いたペプチドパルス・ペプチドスキャン実験により、SV2B/HLA-A24 に結合した 47 クローンから最も特異性の高い 1 クローン (#21-3) を選択した。更に、#21-3 と抗 CD3 抗体を結合させた二重特異性 T 細胞誘導抗体 (TCRm-BiTE) を作成し、T 細胞による癌細胞への細胞障害活性を測定した。

[結果] #21-3 は、種々の HLA-A*24 陽性/サバイビン 2 B 陽性の癌細胞株に結合したが、HLA-A*24 陽性/サバイビン 2 B 陰性の末梢血リンパ球、及び HLA-A*24 陰性/サバイビン 2 B 陽性の癌細胞株には反応しなかった。#21-3 を基に作成した TCRm-BiTE は、T 細胞と HLA-A*24 陽性/サバイビン 2 B 陽性の癌細胞を架橋することで T 細胞の活性化並びに抗腫瘍活性を示した。

[結論] 単一細胞からの迅速な抗体産生技術を基盤に、従来の手法では単離が極めて困難であっ

た TCRm-Ab の開発に成功した。更に、TCRm に抗 CD3 抗体を結合させた TCRm-BiTE は、免疫療法剤としての作用を有した。TCAm-Ab は TCR に比べより高い特異性と親和性を有するため、TCRm-Ab の効率的な開発は、細胞内抗原を標的としたより効果の高いがん治療薬の開発に貢献することが期待される。

略歴

学歴

平成3年 富山医科薬科大学大学院薬学研究科 (博士後期課程) 修了 (薬学博士)

職歴

平成3年～平成9年 理化学研究所国際フロンティア 研究員

平成9年～平成12年 名古屋大学医学部 助手

平成12年～平成19年 富山大学大学院理工学研究(工学) 助教授

平成19年～平成25年 富山大学大学院理工学研究(工学) 准教授

平成25年～現在 富山大学大学院理工学研究(工学) 教授

所属学会

日本生化学会

日本癌学会