

# 蛋白質の翻訳後変化により形成されるがん特異的抗原を標的としたCAR T細胞療法の開発



医学系研究科 血液・腫瘍内科

教授 保仙 直毅

Researchmap <https://researchmap.jp/hnaoki>

## 研究の概要

キメラ抗原受容体(CAR) T細胞療法とは、がんの特異的な細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体を応用した最新の細胞免疫療法であり、様々ながんに対するCAR T細胞は世界的競争となっている。そのためには各がんの特異的な細胞表面抗原を認識するモノクローナル抗体が必要であるが、様々な網羅的解析法を用いた探索は世界中ですでに精力的に行われており、新たながん特異的細胞表面抗原の同定は難しいと考えられていた。我々は、多発性骨髄腫という血液がん細胞においてはインテグリンβ7が恒常的に活性化していることを見出し、活性型構造のインテグリンβ7を特異的に認識するCAR T細胞が強い骨髄腫特異的な細胞傷害活性を有することを示した。この結果はタンパクの発現自体はがん特異的でなくてもその翻訳後の変化により形成されるがん特異的な抗原がCAR T細胞の標的となり得ることを示している。

## 社会実装に向けた将来展望

多発性骨髄腫に対するCAR T細胞の開発に続いて、現在は急性骨髄性白血病およびさまざまな固形がんにおいて同様のがん特異的抗原の同定とそれを標的としたCAR T細胞療法の開発を続けており、pre-clinicalでの検討でPOCが得られたものはすぐに臨床試験への移行が可能である。

**CAR (Chimeric antigen receptor) T細胞療法**

**タンパク質翻訳後変化により生じるがん特異的抗原の同定**

CAR T細胞を開発するためには、それぞれのがん種に対するがん特異的細胞表面抗原が必要

トランスクリプトーム(NGS)/プロテオーム解析などの網羅的解析法を用いたがん特異的細胞表面タンパク質の同定

腫瘍ですべてに大発現し、もはや発現のものは残っていないと考えられる

翻訳後変化により形成されるがん特異的抗原 見逃されている可能性がある

ただしがん特異的モノクローナル抗体をできる限り多くを産出し、その後にそれらがどのような免疫系を認識しているのかを完全に解析

**MMG49 CAR T細胞：骨髄腫に対する新規治療の可能性**

がん細胞と正常細胞のタンパク質の立体構造の違いを標的としたがん特異的免疫療法が可能である

Nature Medicine 23, 1436-1443, 2017

### 特許

名称:抗体 (ANTIBODY) 発明者:保仙 直毅,杉山 治夫,高木 淳一,熊ノ郷 淳 出願人:国立大学法人大阪大学  
 基礎出願番号(出願日):特願2015-159240(2015/8/11) PCT出願番号(出願日):PCT/JP2016/072688(2016/8/2)  
 国際公開番号(公開日):WO2017/026331A1(2017/2/16) (ただし独占的実施許諾済)  
 名称:抗体 (ANTIBODY) 発明者:保仙 直毅,杉山 治夫,熊ノ郷 淳 出願人:国立大学法人大阪大学  
 基礎出願番号(出願日):特願2015-158414(2015/8/10) PCT出願番号(出願日):PCT/JP2016/073503(2016/8/9)  
 国際公開番号(公開日):WO2017/026497A1(2017/2/16) (ただし実施許諾交渉中)

### 論文

Hosen N, Matsunaga Y, Hasegawa K, Matsuno H, Nakamura Y, Makita M, et al. The activated conformation of integrin beta7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. Nat Med. 2017;23(12):1436-43. doi: 10.1038/nm.4431. PubMed PMID: 29106400.

### 参考URL

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/bldon/>  
[http://www.ifrec.osakau.ac.jp/en/laboratory/naoki\\_hosen/](http://www.ifrec.osakau.ac.jp/en/laboratory/naoki_hosen/)

### キーワード