



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・腫瘍内科学

教授 保仙 直毅

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



研究の概要

我々は、広汎に発現する蛋白質であるCD98hcを認識するにもかかわらず、多発性骨髄腫（以下、“骨髄腫”と言う）に特異的な結合を示す抗体を新たに単離し、それを用いた治療の可能性を示しました。骨髄腫は代表的な血液がんの一つで、治療の進歩には著しいものがあります。中でも抗体医薬は現在骨髄腫治療の要となっており、さらに最近ではCAR-T細胞など抗体を応用した様々な治療の開発が極めて盛んです。しかしながら、未だに骨髄腫の治療は困難であり、更なる標的抗原の同定が望まれています。本研究グループは、自作した10,000クローン以上の抗骨髄腫モノクローナル抗体の中から、広汎に発現する蛋白質であるCD98hcを認識するにもかかわらず、多発性骨髄腫に発現するCD98hcのみに結合する抗体R8H283を同定し、それを用いた骨髄腫特異的な抗体療法が可能であることを明らかにしました。さらに、骨髄腫細胞と正常血液細胞に発現するCD98hcの糖鎖修飾の違いがその骨髄腫特異性の原因である可能性を示唆しました。

研究の背景と結果

多発性骨髄腫細胞表面に発現する抗原を標的としたモノクローナル抗体医薬は骨髄腫患者の予後を大幅に改善しました。さらに、近年ではCAR-T細胞など抗体を応用した様々な治療の開発が進んでいます。しかしながら、未だに骨髄腫の治療は極めて難しいのが現状です。その一つの原因としては単独の抗原を標的とした治療ではその抗原の発現を失うことにより攻撃を逃れてしまうことが起こることが考えられます。そこで、更に多くの治療標的抗原を同定することが重要ですが、骨髄腫細胞でのみ働いてい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極めて困難と考えられておりました。そこで、我々は、骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体を多種類作製し、新たな抗原を探るところから研究をスタートしました。骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体を10,000クローン以上自作し、それらの中から、骨髄腫細胞には結合するが正常血液細胞には結合しない抗体として、R8H283という抗体を同定しました。次に、R8H283が認識している蛋白質がCD98hcであることを明らかにしました。不思議なことに、正常な血液細胞にもCD98hcは発現しているにもかかわらず、R8H283は正常血液細胞には結合しませんでした。CD98hcという蛋白質には非常に多くのN型糖鎖が附着していることが知られています。我々は、骨髄腫細胞に発現するCD98hcと正常血液細胞に発現しているCD98hcとでは附着しているN型糖鎖が大きく異なることを発見しました。さらに、R8H283は、未成熟なN型糖鎖が附着したCD98hcを発現する細胞により強く結合することが明らかになりました。これらの結果は、骨髄腫細胞と正常血液細胞において発現するCD98hcのN型糖鎖修飾の違いがR8H283抗体の骨髄腫特異性の原因となっている可能性を示唆しています。さらに、マウスを用いた実験において、R8H283の投与により、正常細胞を傷害されずに、骨髄腫細胞のみが特異的に排除されることを示しました。

研究の意義と将来展望

これらの結果は、CD98hc中に存在する多発性骨髄腫特異的抗原構造を認識するR8H283を、骨髄腫に対する新たな抗体治療あるいはそ

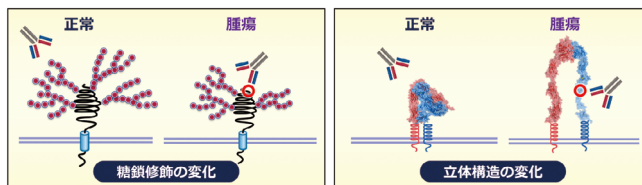
れを応用したCAR-T細胞治療などへ用いることが可能であることを示しています。

タンパク質翻訳後変化により生じる骨髄腫特異的抗原の同定

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多発性骨髄腫特異的遺伝子/タンパク質の探索

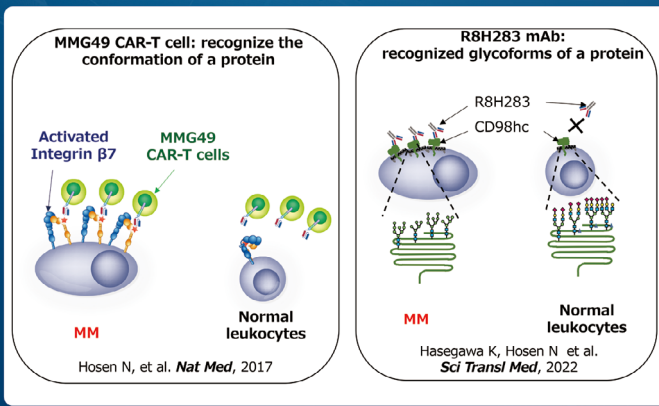
世界中ですでに大規模に行われ、もはや未知のものは残っていないと考えられる

翻訳後変化により形成される骨髄腫特異的抗原 見逃されている可能性がある



まず骨髄腫特異的モノクローナル抗体をできる限り多く単離し、その後それらがどのような抗原を認識しているのかを丹念に解析

患者由来がん細胞を用いてモノクローナル抗体ライブラリーをスクリーニングすることにより、通常行われているトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析では同定不可能な、がん特異的でない蛋白質中に存在するがん特異的conformational epitopeの同定が可能である



特許	
論文	Hasegawa, Kana; Ikeda, Shunya; Yaga, Moto et al. Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain. <i>Sci Transl Med</i> 14:eaax7706, 2022. doi: 10.1126/scitranslmed.aax7706 Hosen, Naoki; Matsunaga, Yukiko; Hasegawa, Kana et al. The activated conformation of integrin beta7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. <i>Nat Med</i> 23:1436-1443, 2017. doi: 10.1038/nm.4431
参考URL	https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/bldon/ http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/en/laboratory/naoki_hosen/
キーワード	がん、多発性骨髄腫、CAR-T細胞