The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	TAP遺伝子欠損樹状細胞を用いて非自己MHC-腫瘍抗原複合体を特異的に認識する細胞傷害性T細胞を効率よく誘導する方法の開発
Author(s)	植村, 靖史
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 34-35
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16297
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

TAP 遺伝子欠損樹状細胞を用いて非自己 MHC- 腫瘍抗原複合体を特異的に認識する細胞傷害性 T 細胞を効率よく誘導する方法の開発

植　村　靖　史*

近年，がんに対する新たな治療法として特に注目されているのが免疫療法です。これは身体の中の免疫細胞を活性化することでがんを治療するというものです。特に，がん細胞に限定して発現する分子（がん特異抗原）を標的として免疫応答を引き起こすことによって，がん細胞のみを排除する抗原特異的免疫療法は，抗がん剤よりも選択的にがんを攻撃できるため，副作用が少なく，効果の高い治療法になる可能性を秘めています。近年，細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が認識するがん抗原の一部（T 細胞エピトープ）を，ワクチンとして投与するペプチドワクチンの臨床試験が国内外の多くの施設で行われています。しかしながら，期待された効果が認められていないのが現状です。これは，がん抗原に由来する T 細胞エピトープの T 細胞刺激活性（抗原性）が弱く，持続的で強力な T 細胞活性が得られていないことに起因すると考えられています。そこで，がんに対する抗原特異的免疫療法を有効な医療技術として確立するためには，強力にがん細胞を排除しうる CTL を体外で増殖させて，これを体内に移入する免疫療法（養子免疫療法）の確立が不可欠と考えられます。また，CTL を養子免疫療法に使用可能なスケールまで増殖させ，実際に治療に応用するためには樹状細胞 (dendritic cell: DC) と呼ばれる細胞が大量に必要となりますが，現実的にがん患者からの採血量には限界があり，必要数の DC を準備して実際に治療に応用するのは困難と考えられています。

アロ（同種異型）の MHC 分子に提示されたがん抗原ペプチドを認識する CTL の受容体 (TCR) は，自己の MHC に提示されたがん抗原ペプチドを認識する TCR よりも強く結合し，強力な免疫応答を引き起こすことが予想されます。がん患者の DC を用いて，MHC 型の異なる健常人ドナー CTL を活性化させる場合には，がん患者 DC に発現するアロ MHC 抗原が発現するために，これに対する拒絶反応が優位に誘導されてしまい，患者 MHC- がん抗原ペプチド複合体を認識するドナー CTL を効率よく活性化することは困難と考えられてきました。

そこで，私達はこれらの問題点を TAP と呼ばれる遺伝子を欠損した多能性幹細胞由来の DC を作製することで克服できるのではないかと考えました。TAP 分子を欠損する DC は，ペプチドが負荷された時のみ MHC クラス I 分子が持続的に細胞表面に発現するため，強力なアロ反応を誘導せずに，患者 MHC クラス I- がん抗原ペプチド複合体を特異的に認識するドナー CTL を効率よく刺激できると考えられます。

私達は，胚性幹細胞 (ES 細胞) の段階で遺伝子改変を行い，TAP 遺伝子を欠損した ES 細胞を作製しました。これから DC への分化を誘導して，TAP 欠損 DC を作製しました。この TAP 欠損 DC は，成熟刺激に対して MHC クラス II 分子，CD80 分子，CD86 分子の発現上昇を示し，通常の DC と同様の反応を示しました。この DC の MHC クラス I 分子に結合する抗原ペプチドを加えることによって，MHC クラス I 分子を細胞表面に安定して発現しました。さらにこれを用いて MHC 型の異なるドナー CTL を刺激したところ，抗原ペプチドを認識する CTL が増殖しました。このことは TAP 欠損 DC を用いて，がんを選択的に排除

するCTLをMHC型の異なるドナーから誘導することができることを示しています。

最近，人工多能性幹細胞 (iPS) が開発され，これを用いた再生医療に大きな期待が寄せられています。当初，これの作製に使用される遺伝子には発がん遺伝子を含んでおり，安全性に関して問題点がありました。最近，新たな技術が続々と開発され，がん化の可能性は著しく低下するものと考えられます。本研究では，ES-DCを用いましたが，同様の方法でiPS細胞からもDCの誘導が可能と考えられます。本研究の成果は，このような近年の幹細胞関連技術の進歩と組み合わせることにより，抗原特異的がん免疫療法の実現へ繋がるものと期待されます。今後，マウスES細胞で得られた結果をヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）に応用して将来のがん免疫療法への実用化を目指したいと考えています。

最後になりましたが，本研究の遂行にあたり大阪癌研究会から学術研究助成を賜りましたことを心より感謝致します。貴財団の益々のご発展を祈念致します。

＊愛知県がんセンター研究所
平成21年度一般学術研究助成金交付者