



Title	同種造血幹細胞移植後ペプチド療法のための腫瘍特異的抗原ペプチドの同定
Author(s)	神田, 善伸
Citation	癌と人. 2007, 34, p. 37-38
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23659
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

同種造血幹細胞移植後ペプチド療法のための腫瘍特異的抗原ペプチドの同定

神 田 善 伸 *

HLA 一致ドナーからの造血幹細胞移植は様々な造血器腫瘍に対する根治的な治療法として確立されています。そして、その抗腫瘍効果としては、移植前に投与される大量抗癌剤や全身放射線照射による効果だけではなく、ドナー由来の免疫担当細胞による効果 (graft-versus-tumor; GVT 効果) が発揮されていることが知られています。このような免疫学的抗腫瘍効果の存在は、移植後に移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) を発症した患者で白血病の

再発率が低下することから示唆されていましたが、その後、移植後に白血病が再発した際にドナーのリンパ球を輸注するだけで再寛解が得られるという現象の発見から確実なものとなりました。しかし、GVT 効果と、移植後の最大の合併症である GVHD とは表裏一体の関係にあり、GVHD を抑えながらいかにして GVT 効果を得るかが最大の課題となっています。

本研究の最終的な目的は、他に有効な治療法がない進行期悪性腫瘍患者のうち、HLA-A2402

を有する者を対象として、HLA 一致の血縁・非血縁ドナーから造血幹細胞移植を行い、移植後に腫瘍特異的ペプチドを皮下投与することによって、腫瘍特異的な免疫反応を誘導し、GVT 効果と GVHD を分離することです。その第一段階として、正常臓器に大きな影響を与えずに GVT 効果を得られる腫瘍特異的ペプチドを同定する研究を行っています。候補となるペプチドは、特定の腫瘍において普遍的に発現している抗原であり、かつ、重要な正常臓器に発現していない抗原である必要があります。具体的には B 細胞性腫瘍（急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫）を対象として、HLA-A2402 が提示する CD19 分子由来の抗原ペプチドの同定を試みました。

まず、CD19 分子のアミノ酸配列から、HLA A-2402 との結合能が高いと推測される、N 端から 2 番目のアミノ酸が Y, F, W のいずれかで C 端が F, L, I, W のいずれかとなる 9 mer あるいは 10 mer のペプチドを検索しました。次にこれらのペプチドと HLA-A2402 分子との結合能を評価しました。可溶化した HLA-A2402 分子と、HLA-A2402 に結合することが知られているスタンダード・ペプチド (AYIDNYNKF) を ^{125}I で標識したものに、様々な濃度で対象ペプチドを混ぜ、スタンダード・ペプチドと HLA-A2402 分子の結合を 50% に阻害する (IC50) ペプチド濃度を決定することによって、各ペプチドの HLA-A2402 結合能を評価するという方法です。IC50 が 50nM 未満のペプチドを以下の研究の対象としました。

候補となったペプチド中から、さらに実際に特異的細胞傷害性 T 細胞を誘導する可能性のあるペプチドを HLA-A2402/Kb トランスジェニック・マウスを用いてスクリーニングしま

した。HLA-A2402/Kb はヒトの HLA-A2402 の $\alpha 1$, $\alpha 2$ 領域とマウスの H-2Kb の $\alpha 3$ のキメラ遺伝子であり、HLA-A2402/Kb トランスジェニック・マウスはヒトの HLA-A2402 に提示される抗原を用いたペプチド療法の研究に用いることができます。候補のペプチドについて、それぞれ 3 匹の HLA-A2402/Kb トランスジェニック・マウスにペプチド 200 μg と破傷風トキソイドの I-Ab 拘束性ヘルパー・ペプチド 100 μg を皮下投与しました。そして 7 日後に脾臓細胞を摘出し、別途 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の対象ペプチドで刺激した後に放射線照射を行った脾臓細胞とともに 37 度で 1 時間培養しました。洗浄後に、24 穴プレートでさらに 5 日間培養を行った後、細胞傷害能を評価する。HLA-A2402/Kb をトランスフェクトした Jurkat 細胞株 (Jurkat-HLA-A2402/Kb) を標的細胞として、同細胞を ^{51}Cr で標識し、対象ペプチドでパルスして、あるいはパルスせずに 37 度で 4 時間共培養し、放出される ^{51}Cr の測定によって特異的な細胞傷害能を定量しました。

現在、抗原ペプチドの候補として挙げられた各ペプチドについて、実際にヒトリンパ球を用いた特異的細胞傷害性 T 細胞誘導能を検討しています。マウスでの *in vitro* の系とヒトの *in vivo* の系の両者において特異的細胞傷害性 T 細胞を誘導することができるペプチドが同定されたら、実際の臨床応用に発展させていくことを計画しています。本研究を遂行するにあたって、大阪癌研究会から助成いただきました研究費を使わせていただきました。厚く御礼申し上げます。

* 東京大学医学部付属病院 血液・腫瘍内科
平成 17 年度一般学術研究助成金交付者