OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| 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-A2402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-2402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$3のキメラ遺伝子であり，HLA-A2402/Kbトランスジェニック・マウスはヒトの HLA-A2402に提示される抗原を用いたペプチド療法の研究に用いることができます。候補のペプチドについて，それぞれ3匹のHLA-A2402/Kbトランスジェニック・マウスにペプチド 200$\mu$gと破傷風トキソイドのI-Ab拘束性ヘルパー・ペプチド100$\mu$gを皮下投与しました。そして7日後に脾臓細胞を摘出し，別途100$\mu$g/mlの対象ペプチドで刺激した後に放射線照射を行った脾臓細胞とともに37度で1時間培養しました。洗浄後に，24穴プレートでさらに5日間培養を行った後，細胞傷害能を評価する。HLA-A2402/Kbをトランスフェクトした Jurkat細胞株(Jurkat-HLA-A2402/Kb)を標的細胞として，同細胞を$^{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