

課題番号 21

がんプロテオゲノミクス技術応用による免疫チェックポイント 阻害剤耐性メカニズムの研究

[1] 組織

代表者：金関 貴幸

(札幌医科大学医学部)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：時田 芹奈

(札幌医科大学医学部)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

がんに対する免疫チェックポイント阻害剤 (ICB) の奏効率はがん種全体で 2-3 割とまだ十分ではなく、更なる向上と治療耐性の克服を求められている。一般的に、ICB で活性化した CD8+T 細胞はがん細胞の MHC クラス I に提示されたネオ抗原を認識する。ネオ抗原は体細胞変異に由来するがん抗原であり、宿主 T 細胞応答を強く惹起することが知られている。しかしネオ抗原は個体毎に異なるため検出が容易ではなかった。これまでに代表者らは、生化学的手法にプロテオミクスとゲノミクスを組み合わせ、MHC 提示ペプチドを網羅的に検出する技術 (免疫プロテオゲノミクス) を開発した (図 1)。この技術を用いて、マウス大腸がん細胞株 CT26 の MHC クラス I に提示される 9-mer のネオ抗原を同定した。

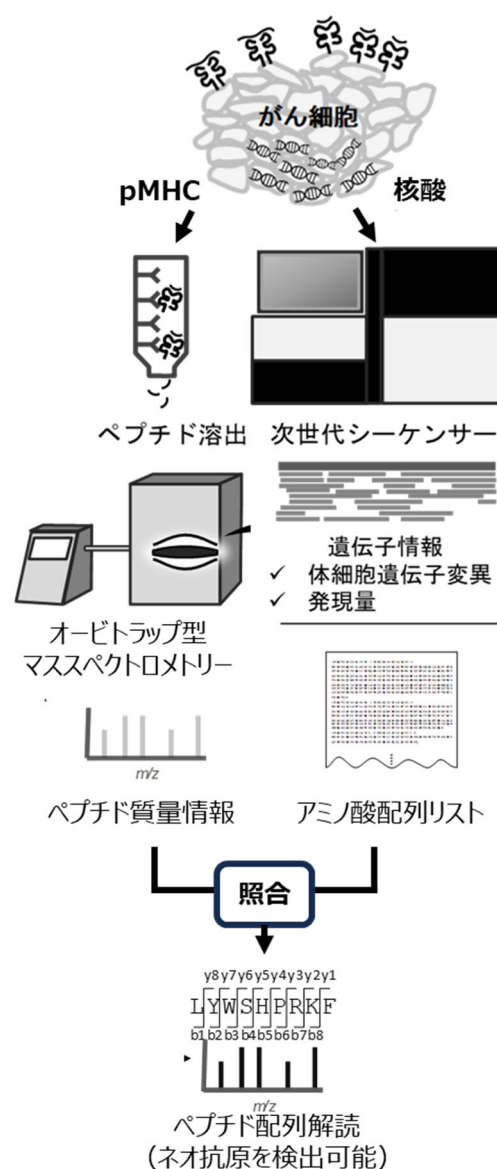
本研究計画では、CT26 腫瘍を対象に、ICB 投与した *in vivo* マウスモデル個体毎の腫瘍退縮効果とネオ抗原に反応する宿主 T 細胞の誘導効率を評価した。ネオ抗原に対する T 細胞反応を基軸に ICB 効果メカニズムを探ることを研究目的とした。

また、受け入れ教官である、加齢医学研究所小笠原康悦教授とは、月 1 回程度のペースで、電話または web 会議を行い、進捗を確認しながら、研究をすすめてきた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

図 1. 免疫プロテオゲノミクスによるネオ抗原同定の概略図



Balb/c マウスに CT26 腫瘍を移植し、PD-1 抗体投与群と非投与群間で治療効果を比較した。

これまで知られているように、PD-1 抗体投与群では約 30%の奏効率 (腫瘍退縮効果) を確認できた。一方で非投与群では 0%であった。

また、PD-1 抗体投与群の、治療効果あり個体（効果群：30%）においてネオ抗原に対する宿主 T 細胞反応を検討したところ、ネオ抗原に対する反応が上昇していることがわかった。

現在、効果群の T 細胞を解析し、ネオ抗原に特異的な TCR の特定を行っている。

（3－2）波及効果と発展性など

研究代表者と対応者が中心となり、これら技術を基盤とした、複数研究施設にまたがる新規大型プロジェクトの競争的研究費申請を行っている。

〔4〕 成果資料

該当なし