

課題番号 70

新しいネオ抗原検出技術を用いた がんワクチン腫瘍制御メカニズム研究

[1] 組織

代表者：時田 芹奈

(札幌医科大学 病理学第一講座)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

分担者（協力者）：金関 貴幸

(札幌医科大学 病理学第一講座)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

がん細胞の遺伝子変異に由来する「ネオ抗原」は、宿主の T 細胞応答を強く惹起するため、個別化がんワクチンの標的として有望視されている。しかし、ネオ抗原は患者ごとに異なるため、その特定は容易ではない。従来型の *in silico* 予測法 (NetMHC など) では真のネオ抗原的中率が極めて低く (0.8%程度など)、実用化において大きな障壁となっていた。

これに対し、代表者らは、がん細胞の遺伝子変異情報と、代替細胞を用いた免疫 (HLA 提示) ペプチドーム情報を組み合わせることで、正確に HLA 提示ネオ抗原を予測する画期的な新技術「NESSIE (Neoantigen Selection using Surrogate Immunopeptidome)」を開発した。本技術は、患者の生検検体と血液からネオ抗原を検出できるため、従来型プロテオゲノミクス手法よりもサンプル制限が緩く、幅広いがん患者に適用できる。さらに、血液の HLA はがん細胞と完全一致するため HLA タイプによる制限がなく、血液細胞が恒常的に発現する HLA クラス II のネオ抗原も検出可能であるという複数のアドバンテージを有している。実際にヒト大腸がん症例を用いた検証では、NESSIE による真のネオ抗原的中率は 50%に達し、従来法の 0.8%を大きく凌駕した。

これまでの研究で、NESSIE によりマウスモデル腫瘍からネオ抗原配列を取得し、これをがんワクチンとして同系マウスに投与すると、*in vivo* で腫瘍増殖抑制効果があることが確認されている。しかし、このワクチンがネオ抗原反応性 T 細胞の分化・機能状態や、腫瘍微小環境 (TME) に与える影響、およびその腫瘍抑制メカニズムの詳細は不明なままである。

したがって本共同研究では、マウス前臨床モデルを用いてネオ抗原ワクチンによる T 細胞の腫瘍抑制メカニズムを解析し、ヒトにおける効果的かつ効率的な個別化がんワクチン開発の基盤とすることを目的として、研究を遂行した。

以下、研究活動状況の概要を記す。本研究は、札幌医科大学 医学部 病理学第一講座において、マウス前臨床モデル実験、NGS mutatorome 解析、NESSIE 法を実施した。特に、TME におけるネオ抗原反応性 T 細胞の動態を検証するため、東北大学加齢医学研究所の小笠原康悦教授の研究グループと連携し特異的 T 細胞の T 細胞受容体 (TCR) の網羅的解析を実施した。特異的 T 細胞の T 細胞受容体 (TCR) の網羅的解析については、小笠原教授らが有する特許技術 (第三世代免疫受容体解析法) であり、緊密に連携しながら研究を遂行した。代表者は、これまでに小笠原康悦博士と共同研究を行ってきた実績があり、これまでに加齢研への訪問、研究の打ち合わせ、サンプルの送付と解析と準備を進めてきた経緯がある。本共同研究もこれまでの連携を生かして研究を進めた。その他、本共同研究の打ち合わせは、研究電子メールや Zoom 会議により行った。

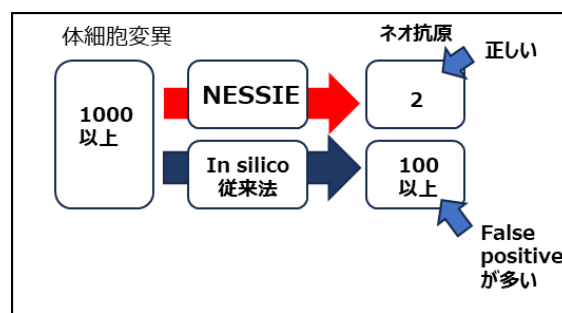


図 1 ネオ抗原の検出頻度と精度の比較

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、マウス前臨床モデルを用いて以下の検証を進めた。第一に、既存のマウス腫瘍株モデル (大腸がん MC38、肺がん ASBXIV、腎がん Renca、黒色腫 B16) を対象に NGS mutatorome 解析を行い、NESSIE を用いて新規ネオ抗原配列の同定を行った。第二に、検出されたネオ抗原をワクチンとして同系マウスに

予防的投与し、*in vivo* における腫瘍増殖抑制効果を確認する実験系を構築した。並行して、免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-1 抗体）との併用による相乗効果の検証も進めている。

（3－2）波及効果と発展性など

本共同研究によって、より誘導効率が高く、臨床的に腫瘍退縮に直結するような個別化ネオ抗原ワクチンを選択するための強固な基盤データが取得され、次世代のがん免疫療法の発展に大きく貢献することが期待される。

〔4〕 成果資料

〔学会発表〕

（1）Serina Tokita et al. 「Identification of immunogenic HLA class I and II neoantigens using surrogate immunopeptidomes」、『第 114 回日本病理学会総会』、仙台、2025 年 4 月 17-19 日

（2）時田芹奈 ほか、「NESSIE を用いたネオ抗原同定と個別化がんワクチンへの応用」、『第 29 回日本がん免疫学会総会』、名古屋、2025 年 7 月 24-26 日

（3）Serina Tokita et al. 「Neoantigen identification with NESSIE for personalized cancer vaccine」、『第 84 回日本癌学会学術総会』、金沢、2025 年 9 月 25-27 日

（4）時田芹奈 ほか、「HLA クラス II ネオ抗原を認識する細胞傷害性 CD4⁺T 細胞の同定と特性解析」、『第 53 回日本臨床免疫学会総会』、幕張、2025 年 10 月 9-11 日

（5）時田芹奈 ほか、「Phenotypic characterization of neoantigen-specific cytotoxic CD4⁺ T cells」、『第 54 回日本免疫学会学術集会』、姫路、2025 年 12 月 10-12 日