

## 第 23 回日本がん免疫学会総会

8 月 22 日 16: 20-17: 50 第 2 会場

### S3-3 腫瘍抗原、ネオアンチゲン～個別化免疫療法の開発

宮原 慶裕

三重大学大学院医学系研究科 個別化がん免疫治療学

個別化がん免疫療法への期待が高まっている。我々はこれまでにマウス腫瘍細胞株 CMS7 をモデルとして、高免疫原性ネオアンチゲンの効率的な同定に向けた検討を行ってきた。NGS 解析と、IEDB を利用したマウス MHC への結合親和性を基に推定した候補ネオアンチゲンペプチドを合成し、CXCR3 ligand mRNA を指標とした免疫応答測定法を用いて検討を行った。その中から、H-2D<sup>d</sup> への高い結合親和性によって選択された高免疫原性ネオアンチゲン、変異型 Snd1 (staphylococcal nuclease domain-containing protein 1) 由来 8mer ペプチド (mSnd1: YAPCRGEFG) を同定している。また、mSnd1 から作製した長鎖ペプチドを用いたワクチンが CMS7 腫瘍増殖抑制効果を示すことを確認している。しかしながら、mSnd1 に対する免疫応答を詳細に検討した結果、mSnd1 特異的 T 細胞は予想された H-2D<sup>d</sup> ではなく H-2K<sup>d</sup> 拘束性に抗原を認識していることが明らかとなった。さらに、認識抗原エピトープは予測された 8mer ペプチド (YAPCRGEFG) ではなく、9mer ペプチド (SYAPCRGEFG) であることが強く示唆される結果を得ている。しかし、この 9mer ペプチドは候補ネオアンチゲンの選択の際に用いた基準 (IC<sub>50</sub> < 4000nM, percentile rank < 0.6) では選択されないペプチドであった。この結果はショートペプチドを基準としたネオアンチゲン予測の困難さを明確に示していると考えられ、予測法の更なる改良が必要であると考えられた。

一方で、「腫瘍特異的 T 細胞の選択」についてヒト大腸がん組織を用いた検討を実施している。大腸がん TIL から TCR をクローニングし、そのレパトアサイズを指標として選択した TCR の、in vitro で培養した自己腫瘍 CTOS (cancer tissue-originated spheroid) に対する反応性の検討を行ってきた。これまでに実施した 16 症例中、5 症例で腫瘍反応性 TCR の存在を確認している。これら TCR の認識抗原について、マウスで得られた知見を基に詳細な検討を行っているが、これまでに得られた結果からは、腫瘍局所から取得した腫瘍反応性 TCR の中には実際にネオアンチゲンを認識している TCR も存在するが、中には自己抗原を認識する TCR が存在することが示唆されている。この点も「腫瘍特異的 T 細胞の選択」についての大きな課題になると考えられた。

このように、「ネオアンチゲンをどのように選択すべきか」及び「腫瘍抗原、ネオアンチゲンを認識する腫瘍特異的 T 細胞をどのように選択すべきか」に関して課題は未だ大きい。これら課題を克服することによって初めて、有効な個別化免疫療法開発が可能になると考えられる。