

第 17 回日本免疫治療学会学術集会

腫瘍免疫（基礎）

演題名「ネオアンチゲンを標的とした完全個別化がんペプチドワクチンの開発—ネオアンチゲンの予測とヒト HLA 発現マウスを用いた抗原性の評価」

【筆頭演者】鈴木利宙（国立がん研究センター先端医療開発センター免疫療法開発分野）

【演者】下村真菜美、藤浪紀洋、中島裕理、吉川聡明、中面哲也（国立がん研究センター先端医療開発センター免疫療法開発分野）、平糠和志、山田崇、渡部典子（ブライトパス・バイオ株式会社）

【背景】近年、免疫チェックポイント阻害療法の効果とがんに蓄積した遺伝子変異数が相関することから、がんの拒絶抗原として、ネオアンチゲンが注目されている。がんの遺伝子変異は患者個々に異なることから、がんの遺伝子変異を測定しその抗原性を予測する個別化免疫療法の開発が望まれている。本研究では、患者個々にネオアンチゲン予測を可能とするパイプラインを開発し、予測ネオアンチゲンの抗原性を *in vitro* および *in vivo* で評価した。

【方法・試料】がん研究センター東病院で根治的切除術を受けた肝がん患者 20 例を対象に、腫瘍、正常組織ならびに末梢血を収集した。組織より核酸を抽出し、全エクソン解析および RNA-シーケンス解析により、エクソン部に蓄積した体細胞変異とその頻度、ならびに変異アレルの転写発現を確認した後、HLA タイプを決定し、アミノ酸配列をもとに独自に構築した回帰モデルによりネオアンチゲンを予測した。患者 1 例につき、25 または 50 個の HLA-A、B 結合ペプチド(ネオエピトープ)およびそれらを含む 27 アミノ酸残基の長鎖ペプチドを合成し、アジュバントと共にヒト HLA 発現マウス(HLA-Tgm) にワクチンしその抗原性を評価した。また、患者末梢血を用いて、*in vitro* でペプチドに対する反応性を評価した。

【結果・考察】予測したネオエピトープを Tgm に免疫した場合、正常配列には反応がみられず、ネオエピトープ特異的な免疫応答が認められた。同様に、長鎖ペプチドの免疫により含まれるエピトープに対する免疫応答が認められた。一方、*in vitro* の評価では、反応性が確認できたネオエピトープは、1 症例で数個であり検出が困難であった。以上の結果から、HLA-A2 および A24 について、我々の予測パイプラインはおおむね精度よく予測されることがわかった。また、患者末梢血中にはネオエピトープ反応性 T 細胞の存在率が低く、有効ながん免疫の惹起にはペプチドワクチンによる CTL 誘導が有用であることが示唆された。今後、HLA-A 以外のハプロタイプについても、Tgm による評価を行う。免疫応答が見られたネオエピトープが患者腫瘍で提示されていることを確認し、それらに対する CTL を同定しその細胞殺傷活性を評価することで、患者でがん拒絶に有効ながん抗原ペプチドの予測に向けた改良を進めていく。