

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患者末梢血を用いた抗原性の評価」

【筆頭演者】中島裕理（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】鈴木利宙、下村真菜美、藤浪紀洋、佐々木諒子、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（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、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で異なることから、個別化免疫療法の開発が望まれている。本研究では、患者個々で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、患者末梢血より予測されたネオアンチゲンを認識する CD8T 細胞の単離を試みた。

【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。収集した症例のうち 6 症例について、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)を合成した。患者末梢血より CD8 T 細胞を単離し、同じ患者の末梢血よりゾレドロン酸を用いて誘導した $\gamma \delta$ T 細胞を抗原提示細胞として、ペプチド存在下で 14 または 28 日間刺激培養した。その後、ペプチドに対する CD8T 細胞の反応性を IFN- γ ELISPOT Assay にて評価した。

【結果・考察】健常人末梢血を用いて、 $\gamma \delta$ T 細胞を抗原提示細胞としてポジティブコントロール（CMV、FluM1 および MART-1 ペプチド）に対する反応性を検討し、これらのペプチドに対する T 細胞反応性を確認することができた。肝細胞がん 6 例のうち、4 例で予測したネオエピトープに対する反応を検出することができた。しかしながら、反応性が確認できたネオエピトープは、1 例につき 1-2 個程度であり多くは反応性が認められず、患者末梢血中ではネオアンチゲン反応性 CD8 T 細胞の存在割合が低い可能性が示唆された。一方、HLA-トランスジェニックマウスにネオアンチゲンペプチドを免疫した結果では、効率よくネオアンチゲンペプチド特異的 T 細胞応答が検出されていることから、患者末梢血を用いたアッセイでの、投与すべきネオアンチゲンペプチドのスクリーニングは、困難であると言わざるを得ない結果であった。