

令和4年4月11日

報道機関 各位

がん細胞やウイルス感染細胞を攻撃するキラーT細胞の抗原受容体遺伝子を取得する画期的なシステム(T-ISAAC法)を開発

■ ポイント

- 富山大学学術研究部医学系免疫学講座の岸裕幸教授、小林栄治助教、学術研究部医学系村口篤特別研究教授らのグループは、T細胞の抗原認識の新規メカニズム(cis-相互作用)を世界で初めて発見し、それを応用してがん細胞やウイルス感染細胞を攻撃するキラーT細胞のセンサーであるT細胞受容体(TCR)を取得する画期的なシステム(T-ISAAC法)を開発しました。
- T-ISAAC法を用いて、健康人の血液から迅速にがん細胞を攻撃するキラーT細胞のTCRを取得することに成功しました。取得したTCRはこれまでに臨床試験が行われたTCRに比べて、強い効果を示すことが明らかになりました。
- 今回開発したT-ISAAC法を用い、感染症やがんにおいて患者個人の感染細胞あるいはがん細胞を攻撃するT細胞を迅速に作ることで、個々の感染症やがん患者に対応する「テラーメイド免疫療法」の開発への応用が期待されます。
- 本研究は2022年4月7日付で英国科学雑誌「Nature Biomedical Engineering」オンライン版に掲載されました。
- 本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の支援により行われました。

■ 研究の背景

免疫システムは、新型コロナウイルスなどの病原性微生物や体内にできたがん細胞を排除し、生体を守るという重要な仕事を担っています。免疫システムの中で、重要な役割を担っているのが抗体を産生する「B細胞」と、異常な細胞(ウイルス感染細胞やがん細胞)を見分けるセンサーであるT細胞受容体を細胞の表面に持っている「T細胞」です。これまでT細胞は、T細胞受容体でウイルス感染細胞やがん細胞(標的細胞)の細胞表面にあるMHC分子とそれに提示されているウイルスやがん細胞のタンパク質の一部(ペプチド)の複合体(MHC/ペプチド)と結合することで、正常な細胞と異常な細胞(ウイルス感染細胞やがん細胞)を区別し、異常な細胞のみを傷害・排除することが知られていました(図1)。

■研究の内容・成果

T細胞自身にも、細胞表面にMHC分子が発現しており、MHC/ペプチドが提示されます。今回、私たちはT細胞表面上のMHC/ペプチド複合体が、T細胞に発現しているT細胞受容体が認識する抗原ペプチドである場合、同じT細胞上でT細胞受容体がMHC/抗原ペプチドに結合し、活性化されることを見出しました。これまでのT細胞のT細胞受容体と標的細胞のMHC/ペプチドとの相互作用を「trans相互作用」とすると、今回我々が見出した、1個のT細胞上でのT細胞受容体とMHC/ペプチドとの相互作用は「cis相互作用」と呼ぶことができます（図2）。この「cis相互作用」はこれまで世界中で誰も示しておらず、世界で初めて私たちが示すことができました。この発見により、T細胞の生成のメカニズムがより詳細にわかる可能性があります。

私たちは、T細胞の「cis相互作用」と私たちが以前に開発したマイクロウェルアレイチップを用いて、ウイルス感染細胞やがん細胞に反応するT細胞を検出し、そのT細胞受容体遺伝子を効率よく取得することができる「T-ISAAC法」を開発しました（図3）。さらに、T-ISAAC法を用いて、健常人の血液中のT細胞からがん細胞に反応するT細胞を見つけ出し、そのT細胞受容体を取得できることを示しました。取得したT細胞受容体をT細胞に発現させると、以前に臨床試験で使われたT細胞受容体よりも強くがん細胞を傷害することがわかりました（図4）。

■今後の展開

今後T-ISAAC法を応用して、個々の患者のがん細胞やウイルス感染細胞を攻撃するキラーT細胞を作製することで「テラーメイド免疫療法」の開発を目指します。

【用語解説】

1. 抗原：ウイルスやがん細胞などのタンパク質の断片。各抗原に限定されたT細胞の応答や抗体の産性などの免疫反応は、抗原特異的免疫応答と呼ばれる。
2. キラーT細胞：異常細胞（ウイルス感染細胞やがん細胞）と正常な細胞を細胞表面のセンサー（T細胞受容体：TCR）で区別し、異常細胞のみを殺すT細胞のこと。
3. T細胞受容体（TCR）：T細胞の表面に発現していてセンサーの役割を持つ。具体的には標的になる細胞に発現しているMHCと異常細胞の抗原の複合体に結合する。
4. 主要組織適合抗原（MHC）：細胞表面に存在するタンパク質であり、細胞内のさまざまなタンパク質の断片（ペプチド）を結合し、MHC/ペプチド複合体として細胞表面に提示する働きを持つ。
5. trans相互作用：2分子の位置関係を指す。cisとの対比で用いられる。本研究

では異なる細胞上の分子、すなわち、T細胞上のTCRと標的細胞上のMHC/ペプチド複合体が結合することを意味する。

6. cis相互作用: 2分子の位置関係を指す。transとの対比で用いられる。本研究では同一T細胞上のTCRとMHC/ペプチド複合体が結合することを意味する。
7. マイクロウェルアレイチップ: 表面にちょうどリンパ球1個が入る穴が12万6千個開いているシリコン製チップ。これにより細胞1個1個を格納することができる。(2003年に免疫学講座と富山県産業技術研究開発センターが共同開発した。)
8. T-ISAAC法: ウイルスやがん細胞に特異的なTリンパ球をマイクロウェルアレイチップおよびcis相互作用を利用して検出し、ウイルスやがん細胞に特異的なTCR遺伝子を取得する方法。
9. 発現ベクター: 遺伝子を人為的に発現させるため輸送装置。発現ベクターを使用することで、TCR遺伝子を目的の細胞に発現させることができる。
10. テーラーメイド免疫療法: 個人ひとりひとりに合った免疫療法。語源は、洋服屋(テーラー)で自分の体型にあった洋服を作る(メイド)こと。

【論文詳細】

論文名: Rapid cloning of antigen-specific T-cell receptors by leveraging the *cis* activation of T cells. (T細胞のcis-活性化機構を応用した抗原特異的T細胞受容体の迅速クローニング)

著者名:

小林 栄治	富山大学学術研究部医学系 免疫学	助教
村口 篤	富山大学学術研究部医学系	特別研究教授
金 艾順	重慶医科大学・ハルビン医科大学 免疫学	教授
浜名 洋	富山大学学術研究部医学系 免疫学	助教
下岡 清美	広島大学大学院医系科学研究科(医)	助教
田尻 和人	富山大学学術研究部医学系 第三内科	准教授
草野 清輔	国立研究開発法人理化学研究所	研究員
横山 茂之	国立研究開発法人理化学研究所	特別招聘研究員
小澤 龍彦	富山大学学術研究部医学系 免疫学	准教授
小幡 勤	富山県産業技術研究開発センター	企画管理部長
岸 裕幸(責任著者)	富山大学学術研究部医学系 免疫学	教授

掲載誌: Nature Biomedical Engineering 電子版(2022年4月7日付)

電子版は下記のリンクから読むことができます。

<https://rdcu.be/CKSAh>

<参考図>

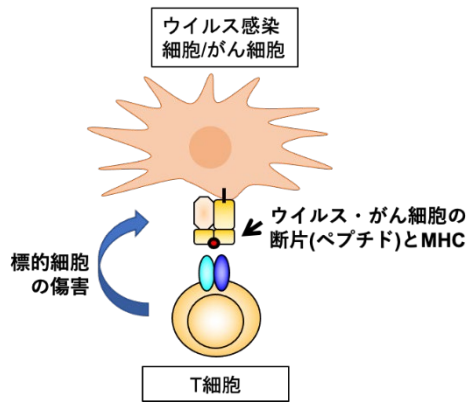


図 1. T 細胞と T 細胞受容体

T 細胞は T 細胞上に発現する T 細胞受容体を介して、標的細胞上に発現する MHC/ペプチドと結合により活性化し、標的細胞を傷害する。

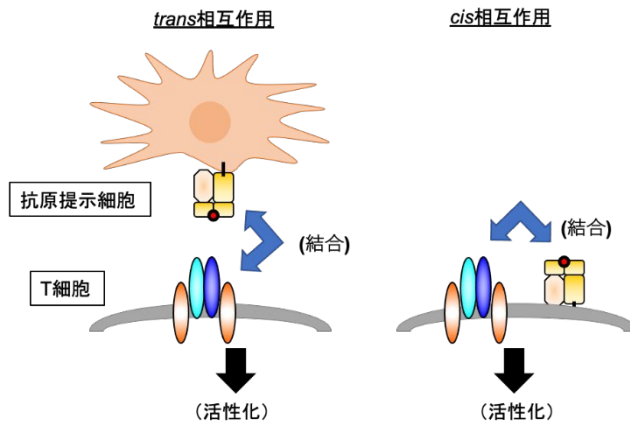


図 2. T 細胞受容体を介した標的認識機構

従来 T 細胞の活性化には抗原提示細胞上に発現する MHC/ペプチド複合体と T 細胞上に発現する TCR の結合 (trans 相互作用: 左図) が必須とされてきたが、T 細胞自身に発現する MHC/ペプチドと結合することでも T 細胞が活性化する (cis 相互作用: 右図) ことを発見した。

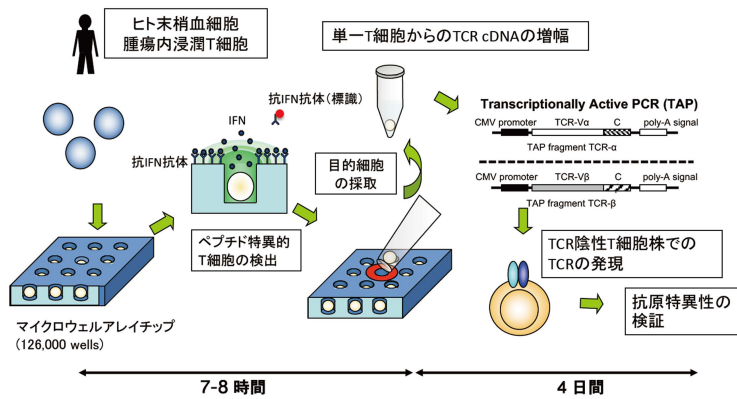


図 3. T-ISSAC 法の概略図

T リンパ球をマイクロウェルアレイチップのウェルに 1 個ずつ格納し、抗原ペプチド（ウイルスやがん細胞の断片）で刺激する（図左）。抗原ペプチドに反応して活性化された T 細胞を検出する（図中央）。活性化した T 細胞を回収し、TCR 遺伝子を取得して、抗原特異性を検証する（図右）。この過程を最短 4 日間で行うことができる。

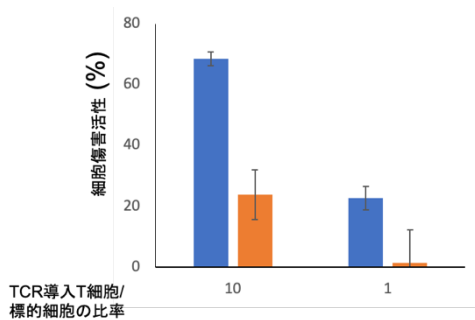


図 4. 細胞傷害活性

T-ISAAC 法により取得した TCR 遺伝子を健康人の T リンパ球に発現させて、がん細胞を傷害するかを測定した。その結果、我々が取得した TCR 遺伝子を発現した T 細胞（青バー）は以前に臨床試験で用いられた TCR 遺伝子を導入した T 細胞（オレンジバー）より強い細胞傷害活性を示した。

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 教授 岸 裕幸 (きし ひろゆき)
 同 助教 小林 栄治 (こばやし えいじ)
 TEL : 076-434-7251 (直通) FAX : 076-434-5019
 Email : immkishi@med.u-toyama.ac.jp (岸)
 ekoba@med.u-toyama.ac.jp (小林)