

多発性骨髄腫に対する新規「CAR-T 細胞療法」を開発

～インテグリンβ7の活性型立体構造を標的とした免疫療法～

- ◆ 多発性骨髄腫細胞では恒常的にインテグリンβ7が活性化していることを発見した。
- ◆ インテグリンβ7の活性型立体構造を標的としたCAR-T細胞が骨髄腫特異的細胞傷害を持つことを示した。
- ◆ がんの特異的な「タンパク質の“かたち”」を標的としたがん免疫療法の可能性を示した。

❖ 概要

大阪大学 大学院医学系研究科の保仙直毅 准教授(呼吸器・免疫内科学、保健学科癌幹細胞制御学)、熊ノ郷淳 教授(呼吸器・免疫内科学、免疫学フロンティア研究センター兼任)らの研究グループは、**多発性骨髄腫(以下、“骨髄腫”と言う)において、活性型の構造を有するインテグリンβ7^{*1}が特異的に高発現し、がん免疫療法の一つであるCAR-T細胞療法^{*2}の標的になり得ることを発見しました。**

骨髄腫は代表的な血液がんの一つで、治療の進歩は著しいものの、未だに治癒は極めて困難です。免疫療法であるCAR-T細胞療法は、極めて強力な新規治療法として注目を集めています。CAR-T細胞療法を開発するためには、がん細胞には発現しているが、正常細胞には発現していない“がん特異的抗原”が必要です。本研究グループは、骨髄腫細胞では正常血液細胞と異なり、インテグリンβ7というタンパク質の多くが常時活性化した状態にあり、活性型構造をとった時にのみ露出する抗原が骨髄腫特異的抗原となり得ることを発見しました。さらに、それを標的としたCAR-T細胞が骨髄腫に対して著明な抗腫瘍効果を持つことを示しました。

これらの発見により、本研究グループは、骨髄腫に対する新しい免疫療法の開発に成功したのみならず、タンパク質自体ががん特異的でなくとも、タンパク質のがん特異的な“かたち”ががんの治療標的となり得るという新たな知見を提示しました(図1)。

❖ 研究の背景

骨髄腫は、抗体を産生する細胞である形質細胞^{*3}が腫瘍化した血液がんで、日本における患者数は約1万8千人とされています。近年の治療の進歩は著しいものの、未だに治癒は極めて困難であり、新たな治療薬の開発が待ち望まれています。

がん免疫療法として注目されているCAR-T細胞療法は、治癒を目指した治療として有望であると考えられています。CAR-T細胞療法では、がん細胞に特異的な細胞表面抗原を標的とします。リンパ性白血病においてはCD19というタンパク質が標的として用いられ、驚異的な治療効果が報告されました。同じ血液がんである骨髄腫に対しても同様の治療の開発が望まれますが、そのためには骨髄腫細胞においてのみ発現している細胞表面抗原を見つけること

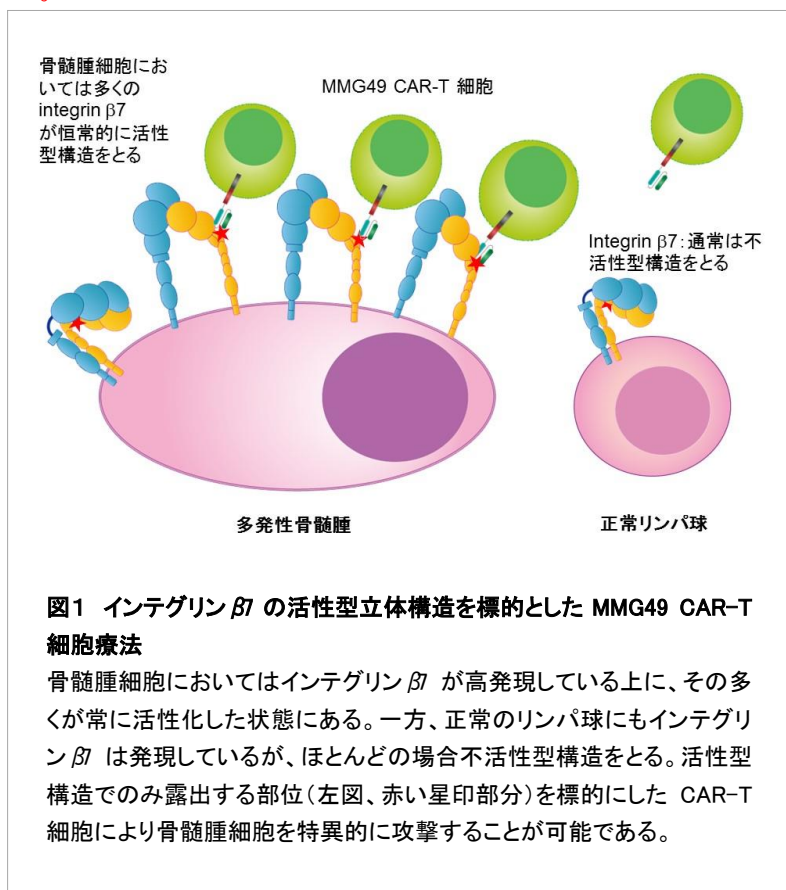


図1 インテグリンβ7の活性型立体構造を標的としたMMG49 CAR-T細胞療法

骨髄腫細胞においてはインテグリンβ7が高発現している上に、その多くが常に活性化した状態にある。一方、正常のリンパ球にもインテグリンβ7は発現しているが、ほとんどの場合不活性型構造をとる。活性型構造でのみ露出する部位(左図、赤い星印部分)を標的にしたCAR-T細胞により骨髄腫細胞を特異的に攻撃することが可能である。

が必要でした。しかし、骨髄腫細胞でのみ働いている遺伝子やタンパク質の探索はすでに世界中で徹底的に行われ、新規治療標的の同定は極めて困難と考えられておりました。

そこで、研究グループは、骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体^{※4}を多種類作製し、新たな抗原を探すところから研究をスタートしました。

❖ 本研究の成果

研究グループは、骨髄腫細胞に結合するモノクローナル抗体 10,000 クローン以上の中から、骨髄腫細胞には結合するが正常血液細胞には結合しない抗体として、MMG49 という抗体を同定しました。次に、骨髄腫細胞において、MMG49 が結合しているタンパク質がインテグリン $\beta 7$ であることを明らかにしました。不思議なことに、正常な血液細胞にもインテグリン $\beta 7$ タンパク質は発現しているにもかかわらず、MMG49 は正常血液細胞には結合しませんでした。

インテグリンというタンパク質は活性化に伴い立体構造が変化することが知られています。そこで、より詳細に解析したところ、MMG49 は活性型立体構造をとったインテグリン $\beta 7$ のみに結合することがわかりました。さらに、ほとんどの正常血液細胞ではインテグリン $\beta 7$ は不活性型構造で存在するのに対し、骨髄腫細胞では多くのインテグリン $\beta 7$ が恒常的に活性化型構造の状態にあることを見出しました。また、インテグリン $\beta 7$ は血液細胞以外の組織では発現が見られないので、活性化インテグリン $\beta 7$ を認識する MMG49 は特異的に骨髄腫細胞に結合します。そこで、MMG49 の抗原認識部位を持つ CAR-T 細胞を作製しました。マウスを用いた実験において、MMG49 由来 CAR-T 細胞は正常細胞を傷害せずに、骨髄腫細胞のみを特異的に排除することを示しました(図2)。

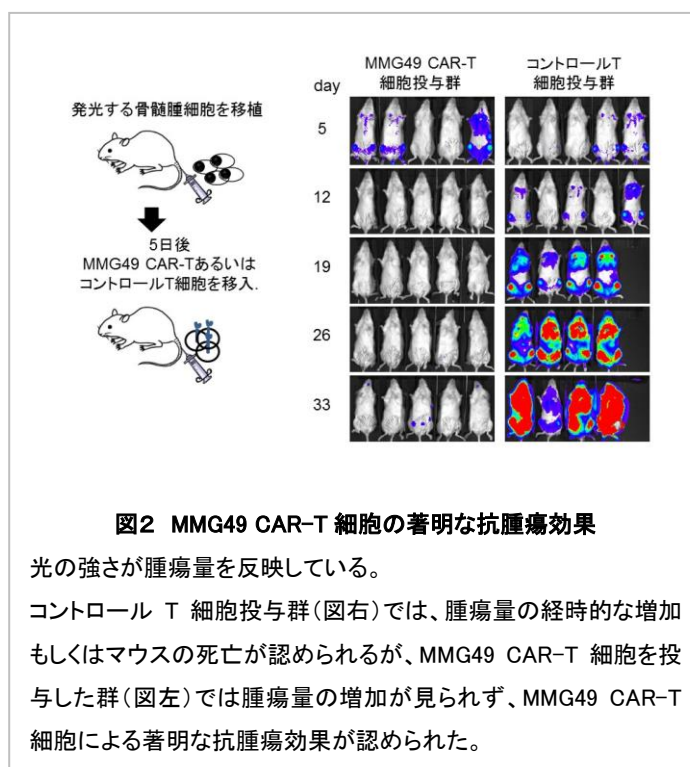


図2 MMG49 CAR-T 細胞の著明な抗腫瘍効果

光の強さが腫瘍量を反映している。

コントロール T 細胞投与群(図右)では、腫瘍量の経時的な増加もしくはマウスの死亡が認められるが、MMG49 CAR-T 細胞を投与した群(図左)では腫瘍量の増加が見られず、MMG49 CAR-T 細胞による著明な抗腫瘍効果が認められた。

❖ 本研究成果の意義

これらの結果は、活性型インテグリン $\beta 7$ を標的とした MMG49 CAR-T 細胞療法が骨髄腫に対する有望な新規免疫療法であることを示しており、現在、医師主導治験(AMED 革新的がん医療実用化研究事業)の準備が進められています。

さらに重要なことは、タンパク質自体ががんの特異的でなくても、その立体構造にがん特異的なものがあれば、その“がん特異的立体構造”を標的とした免疫療法が可能であることを示したことにあり、今後、他の多くのがん種において同様の“がん特異的立体構造”が治療標的として同定されることが期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2017年11月7日(火)(日本時間)に「Nature Medicine」(オンライン)に掲載されました。

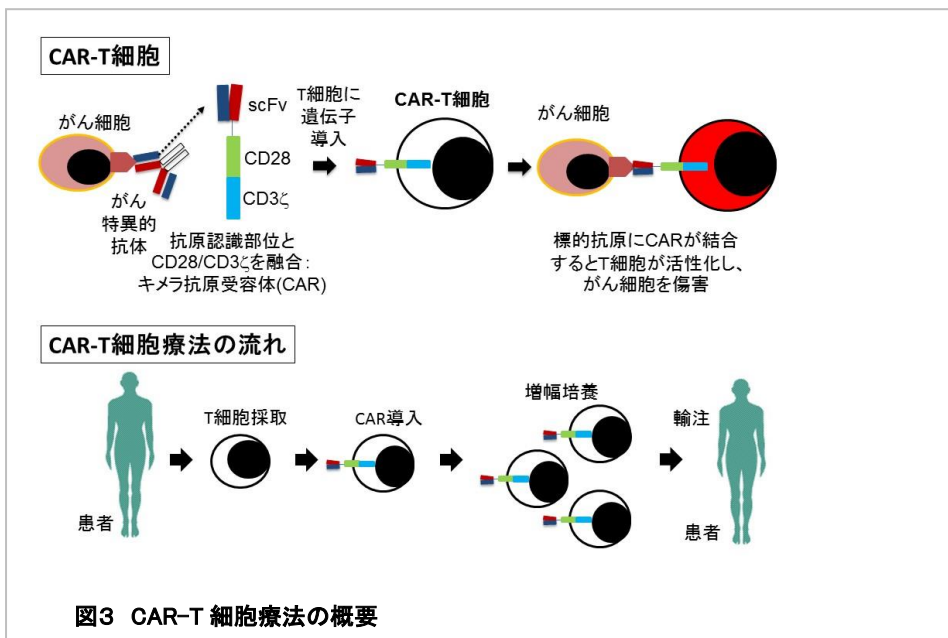
❖ 用語説明

※1 インテグリンβ7

細胞表面の膜に存在し、細胞外の基質や他の細胞との接着のために必要なタンパク質である、インテグリンファミリータンパク質の一つ。

※2 CAR-T(カーティ-)細胞療法

CAR-T 細胞療法は B リンパ性悪性腫瘍に対するその驚くべき効果により、世界中の注目を集めるようになった新しい免疫療法。がんの特異的に結合する抗体の抗原認識部位と CD28 および CD3ζ という T 細胞受容体のシグナルを伝える分子の融合体である CAR を患者の T 細胞に発現させることにより作製された CAR-T 細胞は、抗体のように特異的かつ強く標的に結合することにより活性化され、強い細胞傷害活性を発揮するだけでなく、どんどん増殖するので、非常に強い抗腫瘍活性を示す(図3)。



※3 形質細胞

血液細胞の一種で、抗体を産生する細胞。B リンパ球が、細菌やウイルスなどの異物を見つけると形質細胞となり、抗体を産生する。異常な形質細胞(骨髄腫細胞)は、異物を攻撃する能力を持たない抗体をつくる。

※4 モノクローナル抗体

抗原には多数の抗原決定基(エピトープ)があり、通常、免疫した動物から1つの抗原を認識する抗体を集めると、いろいろな抗原決定基を認識する抗体が混ざった状態で集められる(ポリクローナル抗体)。それに対し、特定の抗原決定基だけと結合する抗体の集合体をモノクローナル抗体という。

【研究者のコメント】<保仙准教授>

多発性骨髄腫に対する新しい免疫療法を開発しました。現在、準備中の医師主導治験により、それが本当に患者さんに恩恵を与えるものであるかを明らかにします。また、網羅的解析による治療標的の探索では同定し得ない治療標的を同定し、“がんの特異的な立体構造”を標的とすることが可能であることを示せたことにより、今後、様々ながん種において新たな治療標的の探索に役立つのではないかと期待しています。