

多発性骨髄腫に対する新規治療用抗体の開発

— 広汎に発現する蛋白質 CD98hc を認識するが
多発性骨髄腫に発現する CD98hc に特異的に結合する抗体 —

キーワード：多発性骨髄腫、がん免疫療法、抗体療法、糖鎖修飾、CD98 heavy chain

【研究成果のポイント】

- ◆ 新規抗体 R8H283 は広汎に発現する CD98hc を認識するが多発性骨髄腫に特異的に結合する
- ◆ 骨髄腫細胞と正常血液細胞での CD98hc の糖鎖修飾の違いが特異性の原因である可能性を示唆
- ◆ 抗体およびその派生物による治療(CAR-T 細胞など)への応用に期待

❖ 概要

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの特任助教の長谷川加奈(免疫細胞治療学)、大阪大学大学院医学系研究科の保仙直毅教授(血液・腫瘍内科学)らの研究グループは、**広汎に発現する蛋白質である CD98hc を認識するにもかかわらず、多発性骨髄腫(以下、“骨髄腫”と言う)に特異的な結合を示す抗体を新たに単離し、それをを用いた治療の可能性を示しました。**

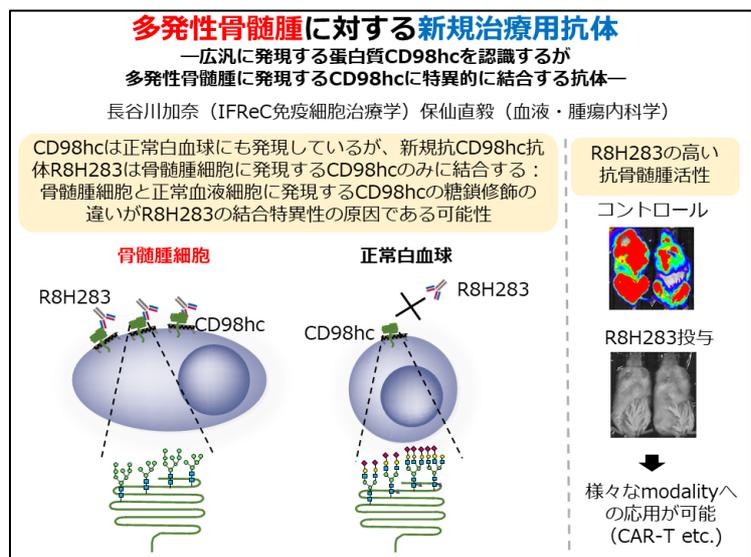
骨髄腫は代表的な血液がんの一つで、治療の進歩には著しいものがあります。中でも抗体医薬は現在骨髄腫治療の要となっており、さらに最近では

CAR-T 細胞など抗体を応用した様々な治療の開発が極めて盛んです。しかしながら、未だに骨髄腫の治療は困難であり、更なる標的抗原の同定が望まれています。本研究グループは、自作した 10,000 クローン以上の抗骨髄腫モノクローナル抗体^{*1}の中から、広汎に発現する蛋白質である CD98hc を認識するにもかかわらず、多発性骨髄腫に発現する CD98hc のみに結合する抗体 R8H283 を同定し、それをを用いた骨髄腫特異的な抗体療法が可能であることを明らかにしました。さらに、骨髄腫細胞と正常血液細胞に発現する CD98hc の糖鎖修飾の違いがその骨髄腫特異性の原因である可能性を示唆しました。

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抗体を用いた免疫療法の可能性を示したのみならず、発現自体はがん特異的でない蛋白質が、糖鎖修飾などの翻訳後の変化により、がんの特異的な治療標的となり得ることを示しました。このような標的は網羅的なトランスクリプトーム解析では同定できないため、他のがん種においても同様の未知の標的が存在する可能性を示唆しています。

❖ 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^{*2}が腫瘍化した血液がん、日本における患者数は約1万8千人と言われていています。近年の治療の進歩は著しいものの、未だに治療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。骨髄腫細胞表面に発現する抗原を標的としたモノクローナル抗体医薬は骨髄腫患者の予後を大幅に改善しました。さらに、近年では CAR-T 細胞など抗体を応用した様々な治療の開発が進んでいます。しかしながら、未だに骨髄腫の治療は極めて難しいのが現状です。その一つの原因としては単独の抗原を標的とした治療ではその抗原の発現を失うことにより攻撃を逃れてしまうことが考えられます。



そこで、更に多くの治療標的抗原を同定することが重要ですが、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。

❖ 研究の内容

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を 10,000 クローン以上自作し、それらの中から、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、R8H283 という抗体を同定しました。次に、R8H283 が認識している蛋白質が CD98hc 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 CD98hc は発現しているにもかかわらず、R8H283 は正常血液細胞には結合しませんでした。

CD98hc という蛋白質には非常に多くのN型糖鎖^{※3}が付着していることが知られています。研究グループは、骨髄腫細胞に発現する CD98hc と正常血液細胞に発現している CD98hc とでは付着している N 型糖鎖が大きく異なることを発見しました。さらに、R8H283 は、未成熟なN型糖鎖が付着した CD98hc を発現する細胞により強く結合することが明らかになりました。これらの結果は、骨髄腫細胞と正常血液細胞において発現する CD98hc の N 型糖鎖修飾の違いが R8H283 抗体の骨髄腫特異性の原因となっている可能性を示唆しています。

さらに、マウスを用いた実験において、R8H283 の投与により、正常細胞を傷害されずに、骨髄腫細胞のみが特異的に排除されることを示しました

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

これらの結果は、CD98hc 中に存在する多発性骨髄腫特異的抗原構造を認識する R8H283 を、骨髄腫に対する新たな抗体治療あるいはそれを応用した CAR-T 細胞治療などへ用いることが可能であることをしめしています。

さらに重要なことは、蛋白質自体ががんの特異的でなくても、糖鎖修飾など蛋白質翻訳後の変化にがん特異的なものがあれば、がんの特異的な抗原構造が形成される可能性があり、それらを標的としてがん特異的な免疫療法の開発が可能であることを示したことです。今後、他の多くのがん種において同様にヒトがん検体を用いた精力的なスクリーニングが行われることにより、新たな治療標的が同定されることが期待されます。

❖ 用語説明

※1 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。

※2 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。

※3 N 型糖鎖

糖が鎖状につながったものを糖鎖と呼び、蛋白質の多くには糖鎖が付着している。糖鎖にO型と N 型の二種類がある。糖鎖はタンパク質の物性に影響を与えるだけでなく、タンパク質の分解を防ぐ、細胞同士の接着などの生命現象に深く関与するなど、様々な機能が知られている。

❖ 論文情報

- Journal: *Science Translational Medicine* (Feb. 17, 2022 online)
- Title: “Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain”
- Authors: Kana Hasegawa¹, Shunya Ikeda², Moto Yaga³, Kouki Watanabe², Rika Urakawa², Akie Iehara², Mai Iwai², Seishin Hashiguchi², Soyoko Morimoto⁴, Fumihiro Fujiki⁵, Hiroko Nakajima⁵, Jun Nakata², Sumiyuki Nishida³, Akihiro Tsuboi⁴, Yoshihiro Oka⁶, Satoshi Yoshihara⁷, Masahiro Manabe⁸, Hiroyoshi Ichihara⁹, Atsuko Mugitani⁹, Yasutaka Aoyama⁹, Takafumi Nakao¹⁰, Asao Hirose¹¹, Masayuki Hino¹¹, Shiho Ueda¹², Takashi Masuko¹², Katsuto Takenaka¹³, Koichi Akashi¹⁴, Takahiro Maruno¹⁵, Susumu Uchiyama¹⁵, Shinji Takamatsu¹⁶, Naoki Wada¹⁷, Eiichi Morii¹⁷, Shushi Nagamori¹⁸, Daisuke Motooka¹⁹, Yoshikatsu Kanai²⁰, Yusuke Oji², Tomoyoshi Nakagawa²¹, Noriyuki Kijima²¹, Haruhiko Kishima²¹, Atsuyo Ikeda²², Takayuki Ogino²², Yasushi Shintani²³, Tateki Kubo²⁴, Emiko Mihara²⁵, Kosuke Yusa²⁶, Haruo Sugiyama⁵, Junichi Takagi²⁵, Eiji Miyoshi¹⁶, Atsushi Kumanogoh^{3, 27}, Naoki Hosen^{1, 28, 29*} (*corresponding)

¹ 大阪大学免疫フロンティア研究センター 免疫細胞治療学、² 大阪大学大学院医学系研究科(保健学科) 機能診断科学、³ 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器免疫内科学、⁴ 大阪大学大学院医学系研究科 癌ワクチン療法学、⁵ 大阪大学大学院医学系研究科(保健学科) 癌免疫学、⁶ 大阪大学大学院医学系研究科(保健学科) 癌幹細胞制御学、⁷ 兵庫医科大学 血液内科、⁸ JR 大阪鉄道病院 血液内科、⁹ 府中病院 血液内科、¹⁰ 大阪市立総合医療センター 血液内科、¹¹ 大阪市立大学大学院医学系研究科 血液腫瘍制御学、¹² 近畿大学 薬学部 創薬科学科、¹³ 愛媛大学大学院医学系研究科 血液内科学、¹⁴ 九州大学大学院医学系研究科 病態修復内科、¹⁵ 大阪大学工学部 生物工学専攻、¹⁶ 大阪大学大学院医学系研究科(保健学科) 分子生化学、¹⁷ 大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学、¹⁸ 慈恵医科大学 臨床検査医学、¹⁹ 大阪大学微生物研究所 遺伝情報実験センター、²⁰ 大阪大学大学院医学系研究科 生体システム薬理学、²¹ 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学、²² 大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学、²³ 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学、²⁴ 大阪大学大学院医学系研究科 形成外科学、²⁵ 大阪大学蛋白質研究所 分子創製学、²⁶ 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 幹細胞遺伝学、²⁷ 大阪大学免疫フロンティア研究センター 感染病態学、²⁸ 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学、²⁹ 大阪大学先導的学際研究機構 生命医科学融合フロンティア研究部門

DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax7706>

【保仙直毅教授のコメント】

多発性骨髄腫に対する新しい治療用抗体を開発しました。これはいわゆる抗体治療以外に CAR-T 細胞をはじめとする様々な免疫療法に応用可能です。また、本研究で同定された蛋白質の翻訳後の変化によって形成されるがん特異的標的は、トランスクリプトーム解析等の網羅的解析では同定し得ないことから、他の様々ながん種においても同じような手法で新たな治療標的が見つかるのではないかと期待しています。