

がん免疫の網羅的解析および その遺伝子治療への応用

連携大学院: 東京医科歯科大学

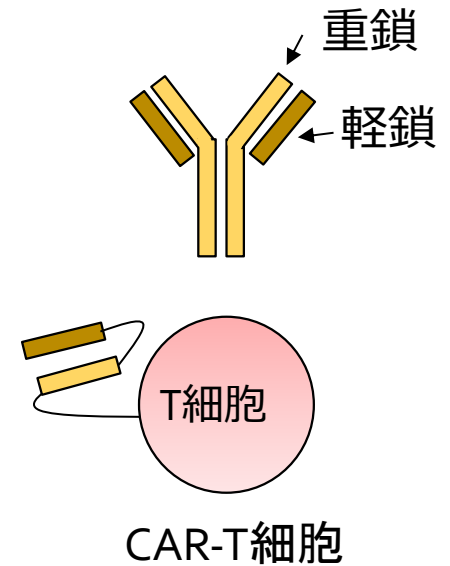
がん免疫プロジェクト
プロジェクトリーダー 丹野秀崇
連携大学院説明会 2024年4月20日

抗体、TCRは免疫系で最も重要なタンパク質群

抗体

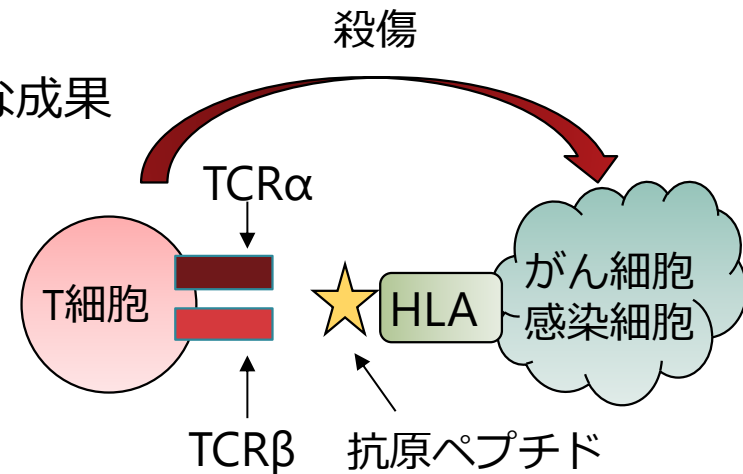
治療薬、診断薬、生物学におけるツールとして幅広く利用

- PD-1抗体によるがん治療
- CAR-T細胞の作製



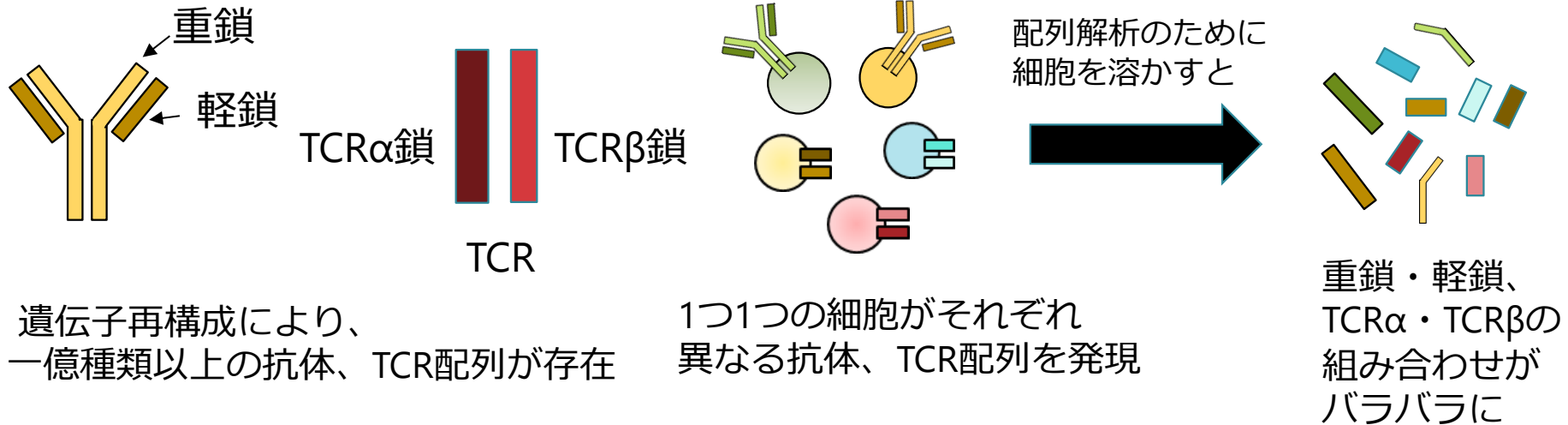
T cell receptor (TCR)

- T細胞表面に発現し、HLA上に提示された抗原を認識
- がん細胞、ウイルス感染細胞を殺傷
- がん特異的TCRは遺伝子治療に用いられ画期的な成果



抗体・TCRの配列解析は極めて困難

既存の抗体・TCR解析技術は極めてロースループット



- 遺伝子再構成により、一億種類以上の抗体、TCR配列が存在
- 様々な抗原を認識可能

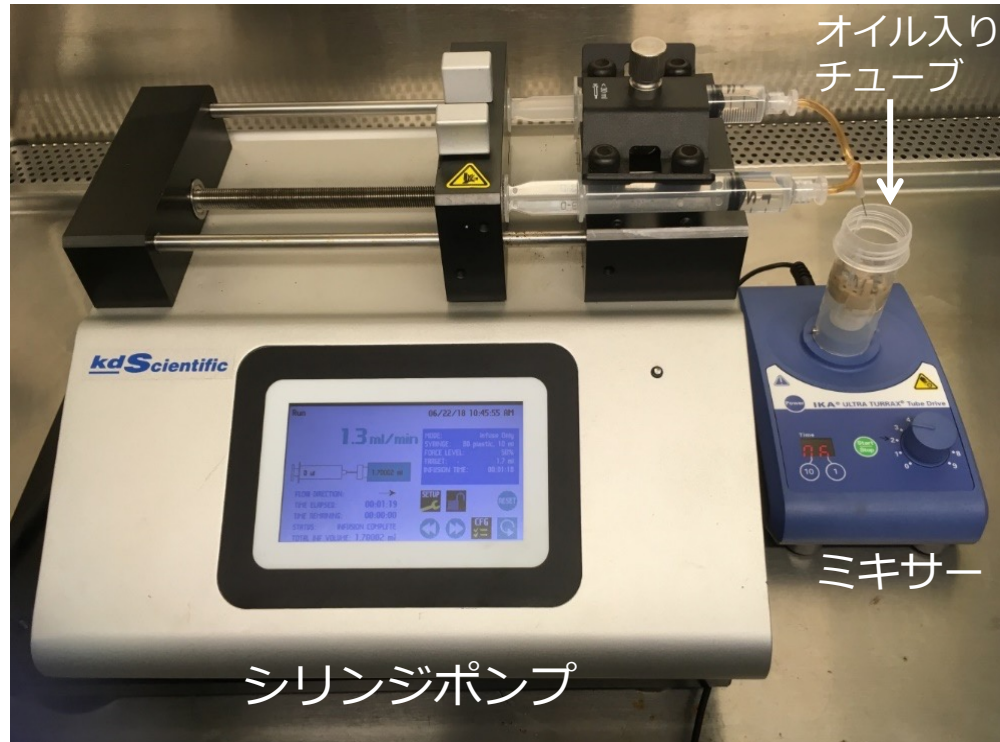
1つ1つの細胞がそれぞれ異なる抗体、TCR配列を発現

マルチウェルプレートに1細胞を単離し配列を決定する必要がある



数百種類の細胞しか解析できない

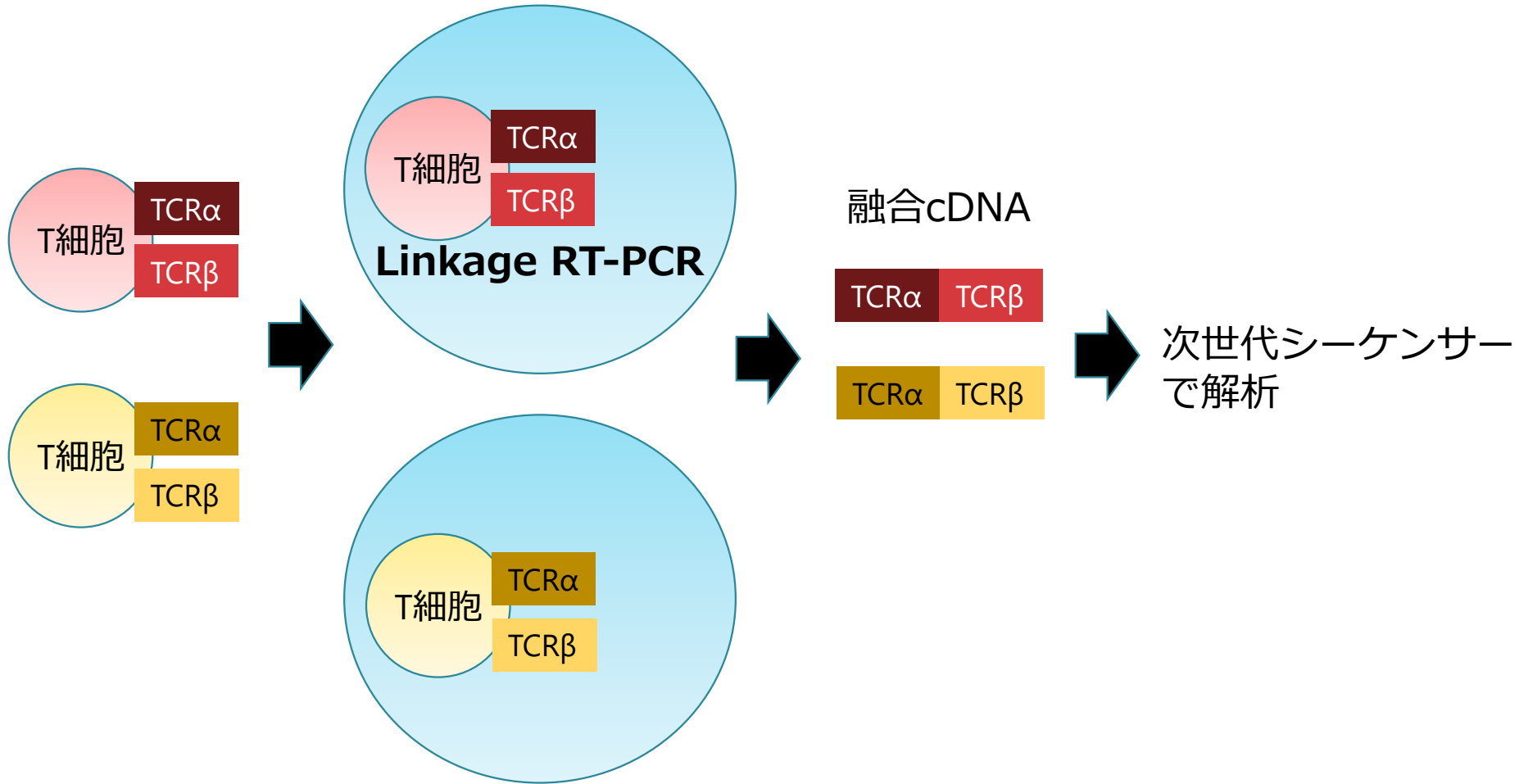
新規1細胞解析装置



数万種類の抗体・TCR配列を1細胞レベルで同定可能

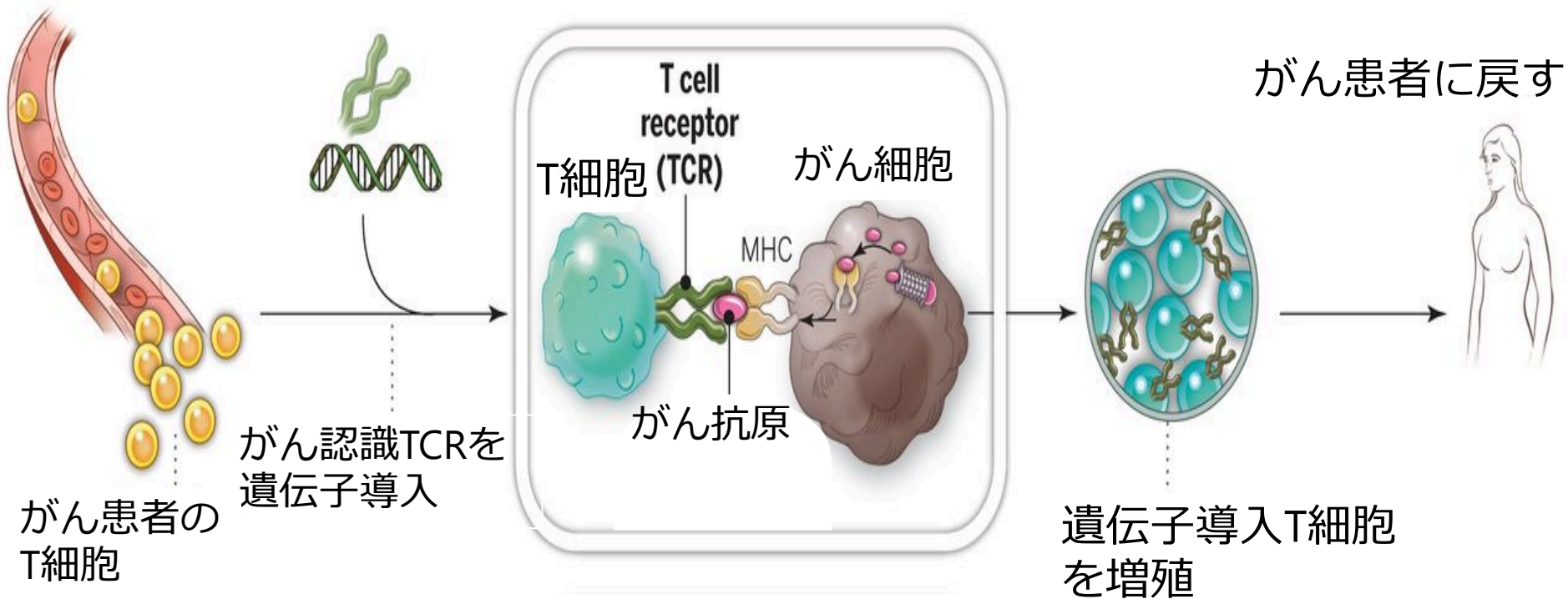
高速1細胞解析技術の仕組み

エマルジョン



数万種類の抗体・TCR配列を1細胞レベルで同定可能

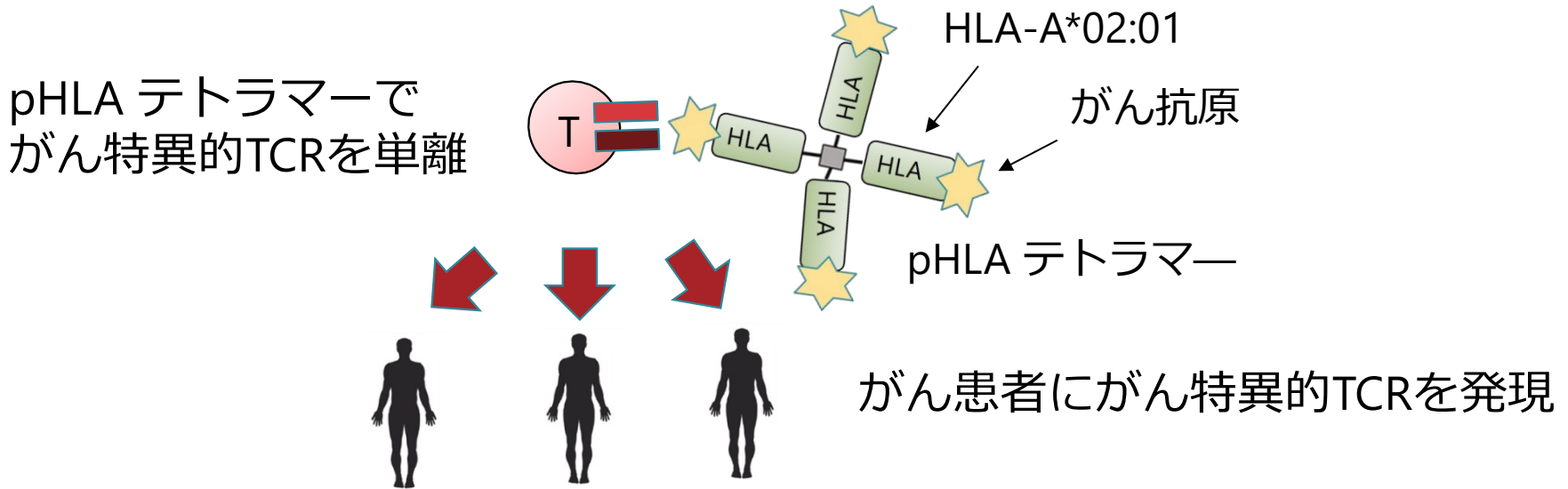
TCR遺伝子治療が画期的な成果



- 約80%の患者で効果（がんの消失、縮小） [Rapoportら *Nat Med* 2015]
- 切除困難な肺に転移したがんも消失 [Robbinsら *J. Clin. Oncol* 2011]

がん治療効果の高いTCRの発見が困難

TCR遺伝子治療における問題点



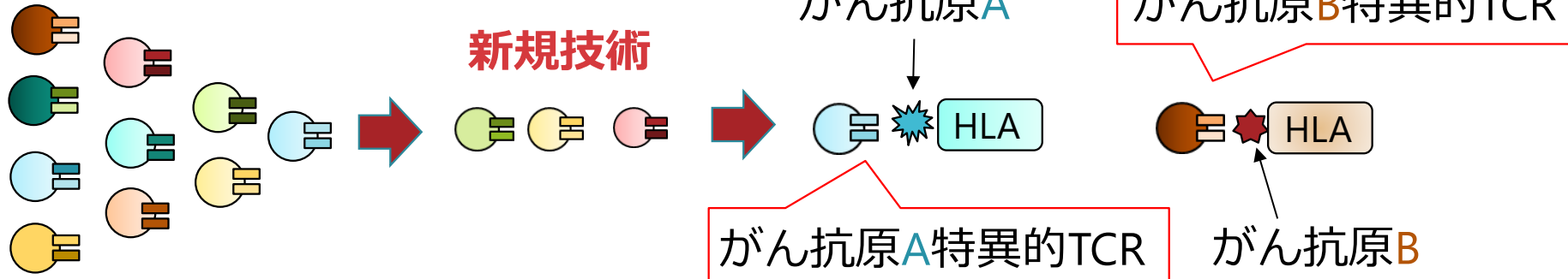
問題点

1. テトラマーの作製が難しく、がん特異的TCRの単離が困難
2. HLA-A*02:01を発現するがん患者しか治療を受けられない

120件の臨床試験の9割がHLA-A*02:01発現がん患者に対し実施。
日本人の80%はHLA-A*02:01を発現していない。

がん特異的TCRを高速に発見できる新規技術の開発

何百万種類ものT細胞



がん殺傷効果が高く、日本人のHLA型に適したTCRを同定しカタログ化

抗原	HLA	TCR
すい臓がん抗原A	HLA-A*0201	TCRa
	HLA-A*24:02	TCRb
	HLA-B07:02	TCRc
肺がん抗原B	HLA-A*0201	TCRd
	HLA-A*24:02	TCRe
	HLA-B07:02	TCRf

どのようながん抗原・HLAを持っていても治療可能にしたい

学生さん募集中

- がんや免疫研究に興味のある方
- 新規がん治療薬、診断法の開発に興味がある方
- 生物学における新規基盤技術の開発を行いたい方