



※本件は、富山大学から富山県内の各報道機関あてにも送付しています。

平成25年10月14日

各報道機関担当記者 殿

がん患者の血液から、がん抗原特異的キラーT細胞のTCR遺伝子を10日間で取得する画期的なシステム（hTEC10）を開発

本学医薬保健研究域医学系 金子周一教授，附属病院消化器内科 水腰英四郎講師の研究グループは，富山大学大学院医学薬学研究部（医学系）免疫学講座の村口篤教授，岸裕幸准教授らとの共同研究で，ヒトの血液中に極めて低頻度（リンパ球の1/1000以下）でしか存在しないウイルスやがん抗原特異的T細胞から，10日間で高品質のT細胞受容体（TCR）遺伝子を取得するシステム（hTEC10）を世界に先駆けて開発しました。

このシステムは，感染症や癌において，患者個人の感染細胞あるいは癌細胞を攻撃するT細胞を迅速かつ大量に作ることで，個々の感染症や癌患者に対応する「テーラーメイド免疫療法」の開発への応用が期待されます。

本研究成果は米国科学誌「Nature Medicine（ネイチャー・メディスン）」電子版（2013年10月13日付）に掲載されました。

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。

【本件照会先】

金沢大学広報戦略室 廣田

TEL: 076-264-5024

E-mail: koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

News Release

別紙

1. 研究の概要（研究成果を含む）

我々が目指す「個の免疫医療システムの開発（個の免疫医療の基盤研究）」とは、図1に示すように、患者から抗体やT細胞が発現するT細胞受容体（TCR）を迅速に取得し、治療用抗体や治療用Tリンパ球を作製し、感染症患者やがん患者の治療・診断に用いるというものです。基盤技術として、1個のリンパ球から抗体遺伝子やTCR遺伝子を取り出す技術が必要です。

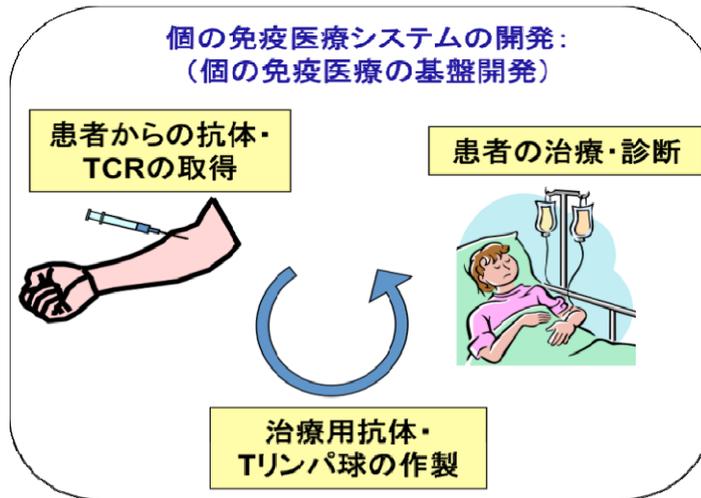


図1：個の免疫医療システムの開発（個の免疫医療の基盤研究）

エイズウイルス、インフルエンザウイルスなどの病原性微生物を排除し、体内にできたがん細胞を探し出して取り除くことで、生体を守る重要な仕事を担っているのは、「抗体」という蛋白質と「Tリンパ球」という免疫細胞です。抗体もTリンパ球も、よそ者（抗原）を見分けるセンサーを持っています。抗体は抗体自身がセンサーで、抗体の一部で抗原に結合してそれを排除します（図2左）。Tリンパ球の中のキラー細胞は、細胞膜の上にあるT細胞受容体（TCR）というセンサー（膜蛋白）で、自己の目印であるMHCとそれに提示されている抗原の一部（ペプチド）と結合し、自分の武器で相手細胞を傷害します（図2右）。

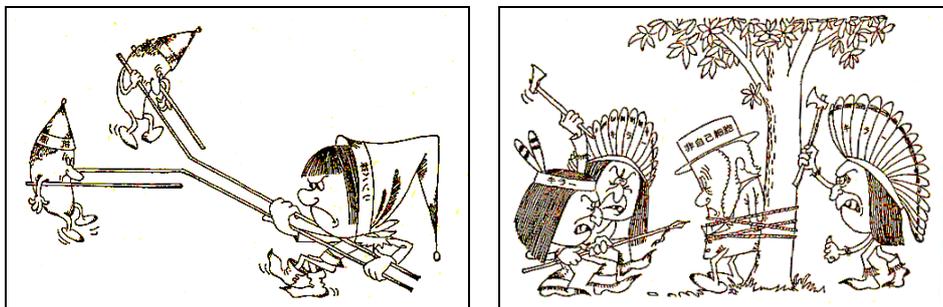


図2：（左）抗体（クリップ）は、抗原を直接捉える。（右）キラーTリンパ球は、侵入者や新生物を見つけ出して処刑（傷害）する。「面白い免疫学」ペトロフ著 東京出版より。挿入画の転載不可。

News Release

我々は、これまでに、血液中に極めて稀に存在する抗原特異的抗体産生細胞を網羅的かつ迅速に検出し、その細胞を回収し、遺伝子工学技術を用いて、極めて短期間にウイルスに対する多種類の質の高い抗体を得るシステム（ISAAC：チップイムノスポットアッセイ）の開発に世界で初めて成功しました（Nature Medicine, 2009）。今回は、世界最速の抗原特異的 T リンパ球の検出および迅速な TCR の取得を目指しました。

組織あるいは血液中に存在するウイルスやがん特異的 T リンパ球は極めて少数（末梢血リンパ球の 1/1000 個以下）しか存在しません。これまで、この抗原特異的 T 細胞を検出して、個々の細胞から TCR 遺伝子を取得し、それを遺伝子治療に用いることは、極めて困難でした。唯一の方法は、ウイルスやがん特異的 T 細胞を抗原提示細胞とともに試験管内で数ヶ月培養し、低頻度に行える T 細胞株から TCR を取得するものでした。

今回の研究のゴールは、患者血液やがん組織から、ウイルスあるいはがんの特異的な T リンパ球を検出し、各々の細胞から TCR 遺伝子の取得を迅速に行う方法を確立することでした。

今回の研究により開発されたシステムは、hTEC10: human TCR efficient cloning within 10 days と命名されました。このシステムの概略図を図 3 に示します。

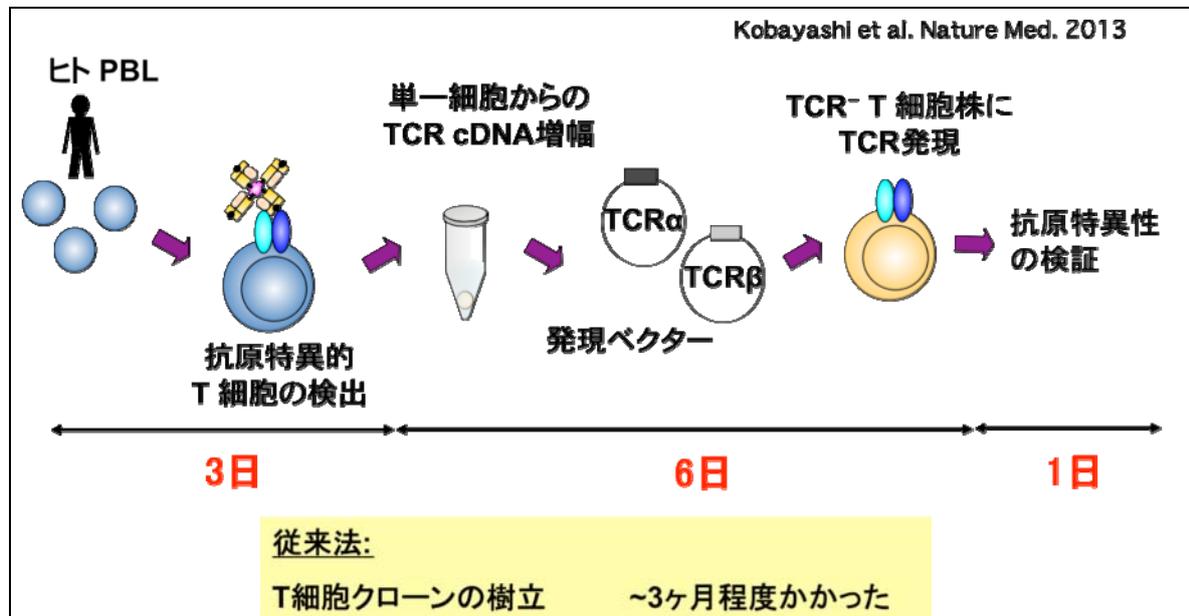


図 3 hTEC10:世界最速の抗原特異的 T 細胞検出・TCR 遺伝子解析システム 従来では数ヶ月を要した TCR の単離が、10日で可能となった。

我々はこのシステムを用いて、EBウイルス感染者の血液から EBウイルス特異的 T 細胞を検出し、380 個の TCR 遺伝子を取得することに成功しました。また、がんペプチドワクチン接種したがん患者の血液からがんペプチド特異的 T 細胞を検出し、210 個の TCR 遺伝子を取得しました。これらの TCR 遺伝子をヒトリンパ球に発現させて、それぞれがウイルス感染細胞、あるいはがんペプチドを提示するがん細胞を特異的に傷害することを実証しました。

News Release

2. 本研究の意義

本システムの確立により、感染症や癌において患者個人ひとりひとりの感染細胞や癌細胞に対するTリンパ球を迅速かつ大量に作製することで、感染症や癌のテラーメイド免疫療法に応用でき、我が国のトランスレーショナルリサーチ（基礎研究と臨床研究の掛け橋研究）を大きく推進することが期待される。

3. 用語解説

1. 抗体：抗原に結合する蛋白。ウイルス、細菌、癌などの抗原に結合し、それを排除する機能がある。
2. キラーT細胞：ウイルス感染細胞やがん細胞を特別なセンサー（T細胞受容体：TCR）で見つけて、自らが持つ武器（パーフォリンやグランザイムB）で相手細胞を殺す細胞。キラーT細胞が機能しないと、感染症で死亡したり、がん細胞が増殖し続ける。
3. 発現ベクター：新規遺伝子を発現させるためのカセット。細胞内に入ると、遺伝子産物（蛋白質）を産生する。TCR遺伝子の場合、TCR細胞にTCRを発現させることができる。
4. TCR-T細胞株：TCRを発現していないT細胞株。細胞株とは、試験管の中で増殖する能力を持つ細胞。がん細胞由来が多い。
5. EBウイルス：Epstein Barrウイルス。ヘルペスウイルスの仲間、伝染性単核症、悪性リンパ腫（バーキットリンパ腫）、鼻咽頭癌の原因になると言われている。
6. がんペプチド治療：がん抗原の一部（ペプチド）をがん患者に投与することで、がんの治療を行う治療法。がんペプチドにより、がん特異的キラーT細胞が誘導され、がん細胞を攻撃すると考えられている。肝臓癌などの治療として臨床応用されている。
7. テラーメイド治療：個人ひとりひとりに合った治療法。語源は、洋服屋（テラー）で自分の体型にあった洋服を作る（メイド）こと。

4. 論文名・著者名

“A new cloning and expression system yields and validates TCRs from blood lymphocytes of patients with cancer within 10 days.”

Kobayashi E., Mizukoshi E., Kishi H., Ozawa T., Hamana H., Nagai T., Nakagawa H., Jin A., Kaneko S., Muraguchi A.

5. 著者所属

村口 篤	富山大学大学院医学薬学研究部免疫学 教授
岸 裕幸	同 准教授
小林 栄治, 小澤 龍彦	同 助教
浜名 洋, 長井 輝美	同 研究員
金 艾順	同 外国人客員研究員/ハルビン医科大学免疫学 教授
金子 周一	金沢大学医薬保健研究域医学系 教授
水腰 英四郎	金沢大学附属病院消化器内科 講師
中河 秀俊	金沢大学大学院医学系研究科環境医科学専攻 大学院生