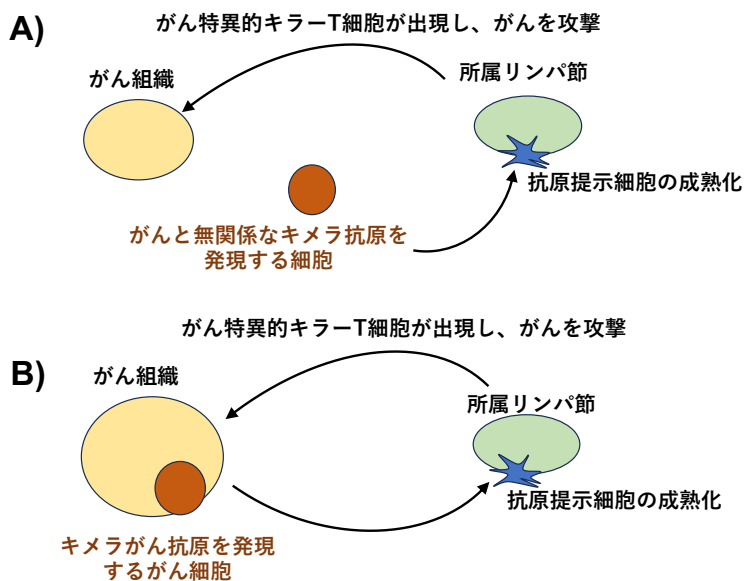


腫瘍免疫を広範囲に活性化するキメラ型 MHC クラス I・II エピトープの開発に成功 —がん抗原の本質を明らかにした画期的な発見—

概要

京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター免疫ゲノム医学講座の茶本健司特定教授、Zhang Rongsheng 博士課程学生らは、キラーT細胞¹とヘルパーT細胞²を同時に活性化する非自己ペプチドが細胞内に存在すると、その配列内容に依存せず広範な腫瘍免疫を誘導できる「キメラ型 MHC クラス I・II エピトープ^{3,4}」を開発しました。この様なペプチドの条件として、1) MHC クラス I・II エピトープが単一のペプチドに存在すること、2) そのペプチドが生体内の細胞内で発現するという2条件を見出しました。この条件下では、抗原提示細胞の成熟化が起こり、これまでに反応しなかった新規がん特異的キラーT細胞を所属リンパ節⁵で誘導できることを示しました。これらの配列はがんのフレームシフト変異⁶による長鎖ペプチド産物に高頻度で含まれ、大腸がん患者データでもこの様ながん抗原を有する患者は良好な予後と関連しました。マウスモデルでは遠隔腫瘍抑制や PD-1 抗体感受性増強が確認されました。本研究は、がん抗原同定を必要としない新しいアジュバント型免疫療法の概念を示すもので、免疫チェックポイント阻害薬⁷に不応答性腫瘍を応答性へ転換できる可能性を持ちます。本成果は 2025 年 12 月 5 日に米国の国際雑誌 *Journal of Experimental Medicine* にオンライン掲載されました。



- A) キメラペプチドを生体内の細胞に発現させると、がん抗原に無関係な配列でもがん特異的キラーT細胞が出現する。
- B) この様なキメラ型配列をがん抗原として発現するがん細胞が一部でも存在すると、がん特異的キラーT細胞が出現し抗腫瘍免疫が増強する。

1. 背景

免疫チェックポイント阻害剤を中心としたがん免疫治療⁸はがん治療に革新をもたらしました。しかし、それでも半数以上のがん患者には不応答です。この不応答性を解くための鍵は、T細胞ががんの目印として認識するがん抗原⁹にあると考えました。どの様ながんにおいてもがん変異抗原は存在します。しかし、T細胞が活性化するがんとならないがんがあります。抗腫瘍免疫を活性化するがん抗原のメカニズムには不明点が多く残されています。そこで抗腫瘍免疫を活性化できるがん抗原の配列を探索することにしました。

2. 研究手法・成果

本研究では、A) MHC クラス I 拘束ペプチドのみを含む抗原、B) MHC クラス II 拘束ペプチドのみを含む抗原、C) 両者を同一のタンパク質に組み込んだキメラ抗原を作製し、マウス腫瘍モデルを用いて免疫誘導能を比較検討しました。遺伝子改変した腫瘍細胞を用いた *in vivo* 移植実験および免疫治療モデルを組み合わせ、フローサイトメトリー解析により T 細胞応答を評価するとともに、トランスクリプトミクス解析により腫瘍内免疫環境の変化を解析しました。その結果 1) MHC クラス I・II エピトープが単一のペプチドに存在すること、2) そのペプチドが生体内の細胞内で発現という 2 条件がそろると、腫瘍増殖抑制と抗腫瘍免疫の拡張をもたらすことがわかり、その分子・細胞学的機序を明らかにしました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、がんに対する免疫反応を担うキラーT細胞とヘルパーT細胞の両方を活性化できるペプチドが1本鎖に存在する必要があることを明確にしました。この配列はがん抗原である必要がないことが特徴です。そのため、がん抗原を同定することなく、抗腫瘍免疫を引き出せる可能性があります。これは、「良い抗原とは何か」という免疫学の基本的な考え方を広げる新しい発見です。またこの成果から、がん免疫では抗原提示細胞の成熟化が重要であり、この様なキメラペプチドで成熟化させると、抗原特異的なT細胞の活性化の閾値を下げるができることがわかりました。今後は、この考え方をもとに、特定のがん抗原に依存しない、より多くの患者に使えるがん免疫アジュバント治療の開発を目指します。特に、これまで免疫治療が効きにくかったがんに対しても効果が期待でき、幅広く持続的ながん治療につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (課題番号 JP21H03087、JPMJSP2110)、柳井基金、明治ホールディングス株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

1. キラーT細胞：腫瘍細胞やウイルス感染細胞を攻撃する免疫細胞の一種。細胞傷害性T細胞とも呼ばれ、抗腫瘍免疫の中心的役割を担います。
2. ヘルパーT細胞：細胞増殖因子などを放出し、キラーT細胞の役割を助ける細胞です。
3. MHC クラス I エピトープ：キラーT細胞が認識するペプチド配列を提示する分子
4. MHC クラス II エピトープ：ヘルパーT細胞が認識するペプチド配列を提示する分子。主に抗原提示細胞に発現しています。
5. 所属リンパ節：腫瘍に最も近いリンパ節。ここで抗原提示細胞ががん抗原を提示し、T細胞を活性化します。

6. フレームシフト変異：遺伝子変異により、ペプチドが挿入もしくは欠損することで、発現されるタンパクのペプチド配列がずれる変異です。
7. 免疫チェックポイント阻害薬: T細胞を抑制する分子 PD-1 や CTLA-4 を抗体で阻害するがん治療薬です。
8. がん免疫療法：患者自身の免疫系を活性化し、がん細胞を攻撃させる治療法。PD1 阻害療法や CTLA-4 阻害療法など、免疫チェックポイント阻害薬が代表的です。
9. がん抗原：がんの遺伝子変異によって生成される非自己抗原タンパク。この抗原が T 細胞の目印として抗原特異的な T 細胞を活性化します。

<研究者のコメント>

今回の研究で、非特異的な抗原がどの様にして抗原特異的 T 細胞免疫反応を増幅するか明らかにすることができました。これは免疫学の根源的なメカニズムです。この発見をもとに、がん抗原の特異性に依存しないがん免疫治療の臨床応用開発をしたいと考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Chimeric MHC class I- and II-restricted non-self epitopes broaden antitumor T cell reactions (MHC class I と class II 拘束性の非自己キメラ型ペプチドは抗腫瘍 T 細胞反応を拡大する)

著者：Rongsheng Zhang*, Rong Ma, Merrin M. L. Leong, Ian R. Watson, Kei Iida, Tomonori Yaguchi, Fumihiko Matsuda, Tasuku Honjo, Kenji Chamoto[#]

(* 筆頭共著者、[#] 責任著者)

掲載誌：Journal of Experimental Medicine, DOI : 10.1084/jem.20250025