

【目的】キメラ抗原受容体 (CAR : chimeric antigen receptor) に代表されるがん特異的 T 細胞免疫療法の開発研究が盛んに進められている。このような一本鎖抗体 (scFv) をベースとした T 細胞免疫療法の確立によって、T 細胞受容体 (TCR : T-cell receptor) が抱える様々な課題を克服できる可能性が示された。本研究課題では、改変抗体 T 細胞療法を推進するために、様々ながん抗原特異的 scFv を、T 細胞活性化を指標として網羅的かつ効率よくスクリーニングする手法を確立する。そして T 細胞免疫療法に最適な scFv レパトアを作製して臨床応用に繋げる。

【方法】HLA-A*02:01/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ (A2/NY-ESO-1₁₅₇) を特異的に認識する抗体 (3M4E5-scFv) をモデルとする。3M4E5-scFv の可変領域配列の片方を、ヒト免疫グロブリン由来可変領域ライブラリーと組み合わせ、A2/NY-ESO-1₁₅₇ 特異的 scFv ライブラリーを構築する。この scFv ライブラリーを CAR に組み込んで CAR ライブラリーを作製し、T 細胞応答性をリードアウトした完全ヒト型 scFv スクリーニングと scFv 機能解析とを行った。

【結果】本手法を用いて、我々は新規 A2/NY-ESO-1₁₅₇ 特異的 scFv レパトアの同定に成功した。A2/NY-ESO-1₁₅₇ 特異的重鎖可変領域を固定して、異なる軽鎖可変領域をもつ CAR 発現細胞株を樹立したところ、A2/NY-ESO-1₁₅₇ に対してそれぞれ異なる標的親和性と交差反応性を示すことが明らかとなった。

T 細胞活性化を指標としたがん特異的 scFv スクリーニング法

