

68	多発性骨髄腫の微小残存病変を排除する治療法の開発	保仙 直毅
----	--------------------------	-------

【目的】 多発性骨髄腫は代表的な血液がんであり、プロテアソーム阻害剤、免疫調整薬（レナリドミド等）、抗体医薬の導入により予後の改善は著しい。しかし、治癒は極めて稀であるのが大きな問題であり、微小残存骨髄腫細胞を排除し、骨髄腫患者を治癒に導く方法の開発が望まれている。その一つとして、CAR-T 細胞は有望であり、世界中で開発が進められている。我々は骨髄腫の治癒を目指した治療として活性型インテグリンβ7 を標的とした CAR-T 細胞（MMG49 CAR-T 細胞）を開発した。今後、更に多くの治療標的抗原を同定し、複数の抗原を標的とした CAR-T 細胞治療が進んでいくと考えられ、新たな骨髄腫特異的抗原の同定が必要である。そこで、本研究において我々は、新たな多発性骨髄腫特異的抗原の同定を目指した。

【方法および結果】 多発性骨髄腫特異的な細胞表面抗原は、抗体治療及びその派生物である CAR-T 細胞治療などの理想的な治療標的である。しかし、トランスクリプトーム解析を使用した広範な努力の結果、骨髄腫細胞に特異的に発現する遺伝子にはもはや未同定なものは残っていないと考えられる。そこで、我々は蛋白質の翻訳後変化によって形成される骨髄腫特異抗原の同定を目指して、自作した 10,000 を超える抗骨髄腫細胞モノクローナル抗体をスクリーニングし、骨髄腫細胞に結合するが、正常な造血細胞または非造血細胞には結合しない抗体として R8H283 を同定した。R8H283 は CD98hc を認識したが、CD98hc 蛋白質を発現する正常な血液細胞には結合しなかったことから、何らかの骨髄腫に特異性の高いエピトープを認識していると考えられた。正常な白血球に発現している CD98hc は、骨髄腫細胞で発現される CD98hc とは、付着している N 型糖鎖に大きな違いがあることが明らかになった。また、N 型糖鎖の成熟に必要な酵素を欠損する細胞では、R8H283 の結合が優位に上昇した。これらのことから、CD98hc に付着する N 型糖鎖構造の違いが、R8H283 が正常白血球に結合しない原因となっている可能性が強く示唆された。R8H283 の投与はマウスでの異種移植モデルにおいて、有意な抗骨髄腫効果を発揮した。これらの発見は、R8H283 が骨髄腫に対する新しい治療用抗体の候補であり、CAR-T 細胞などへの応用が期待されることを示している。また、患者由来がん細胞を用いてモノクローナル抗体ライブラリーをスクリーニングすることにより、通常行われているトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析では同定不可能な、がん特異的でない蛋白質中に存在するがん特異的 conformational epitope の同定が可能であることを改めて示した。

多発性骨髄腫に対する新規治療用抗 CD98hc 抗体

