

1 がん免疫療法の基礎研究：最新の知見 -他家移植の系で使える「T細胞製剤」の開発に向けて-

河本 宏

京都大学再生医科学研究所 教授

本講演では、がんに対する「T細胞製剤」を目指した開発研究を紹介する。免疫チェックポイント抗体が一部のがんに奏効しているという事実は、そのようながん患者の体内にがん細胞に得意的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が存在していることを示している。また CTL を利用した養子免疫療法や T 細胞レセプター遺伝子導入療法も一定の成績を上げている。ただ、これらの CTL そのものを利用した治療法は、基本的には自家移植の系で使われ、他家移植はほとんど行われてこなかった。その主な理由は、ポリクローナルな T 細胞集団は一定の割合でアロ反応性 T 細胞を含んでおり、それらが GVHD を引き起こす恐れがあるからである。その問題点を解決し「T 細胞の他家移植を可能にする方法」として、我々は「iPS 細胞技術を用いたクローニング」という戦略を進めている。具体的には、まず抗原特異的 T 細胞から iPS 細胞を作製する (T-iPS 細胞)。T-iPS 細胞には元の T 細胞が有していた再構成された T 細胞レセプター遺伝子の構造が受け継がれている。iPS 細胞段階で「クローニング」をしておくことにより、T-iPS 細胞から T 細胞を分化誘導すると、元の T 細胞と同じ特異性をもつモノクローナルな CTL をつくることができる。iPS 細胞段階でほぼ無限に増やせ

るので、新鮮な CTL を必要なだけ作製できる。こうして再生した T 細胞を患者に戻すという方法である。このアイデアに基づいてメラノーマ抗原 MART-1 の再生に成功している (Cell Stem Cell, 2013)。

この系はモノクローナルな T 細胞を扱うので、他家移植の系で使える。我々は、あるがん抗原に対していろいろな HLA 型の T-iPS 細胞バンクを準備して、その中から患者の HLA 型と適合する細胞を選び出して利用するという構想を進めている。この場合、T-iPS 細胞は必ずしも患者から作る必要はなく、健常人ドナーから作ってもよい。HLA ハプロタイプホモの人をドナーとすれば汎用性の高い細胞をつくることができる。製剤としては、再生 T 細胞を凍結保存したものを解凍して用いる。このような戦略により、自家移植に比べてコストを抑えることができ、迅速に使えて、また品質保証もしやすくなる。さらに、他家移植なので移入細胞はいずれは拒絶されるであろうから、「移入細胞のがん化」を怖れる必要がなくなる。現在いろいろな抗原について検討しているところであるが、最初の臨床応用例としては、現時点では主に WT1 抗原を標的とした戦略を軸に進めている。