

当院にて「標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療（臨床試験審査委員会 P2011018-11Z）」に参加された患者さん・ご家族へのお知らせ

当院では、琉球大学と共同で、新しいしがん免疫治療の開発にむけて、がん細胞に特異的に結合する抗体の遺伝子を見つけだす研究を行います。その抗体遺伝子とT細胞活性化に関わる遺伝子をT細胞に導入して、がん細胞を高感度に検出する新しい受容体（2つの遺伝子を結合させて作ることからキメラ抗原受容体と呼ばれています）を作成します。キメラ抗原受容体をリンパ球に遺伝子導入することにより、がん細胞を効率よく認識して破壊するキラー細胞を作製することが可能になり、本研究により、遺伝子導入キラーT細胞を利用した新しいがん免疫治療の開発が期待されます。

【研究課題】

scFv（単鎖可変領域フラグメント）抗体ライブラリーを用いた腫瘍特異的キメラ抗原受容体の作製（多施設共同研究）（審査番号 11286）

【研究機関名及び本学の研究責任者氏名】

研究機関：東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座

研究責任者：垣見和宏 免疫細胞治療学講座 特任教授

担当業務：凍結保存されている末梢血単核細胞（PBMC）からの mRNA の抽出。

T細胞への CAR（キメラ抗原受容体）遺伝子導入T細胞の作成。

【共同研究機関】

研究機関：琉球大学大学院医学研究科 寄生虫・免疫病因病態学講座

担当業務：scFv（抗原に結合するH鎖遺伝子V鎖遺伝子の可変領域を結合させて一本鎖にした単鎖可変領域フラグメント）の作成とCAR遺伝子の作製。

【研究期間】

2016年10月20日～2021年10月19日

【対象】

現在実施中の「標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療（臨床試験審査委員会 P2011018-11Z）」において、治療や検査等を目的に採取された臨床検体のうち、余剰部分を医学研究に用いることに関して書面での同意を頂いている患者さんの凍結保存検体（末梢血単核細胞 PBMC）50例を研究に用います。

【研究の意義】

がん細胞に特異的に結合する抗体の遺伝子をみつけることで、がん細胞を効率よく認識して破壊する抗体遺伝子導入キラーT細胞の作製が可能になり、新しいがん免疫治療の開発が期待されます。

【研究の目的】

ウイルスなどの病原体が感染すると、体の中では病原体を不活性化するような物質、抗体が作られてからだを防御しています。抗体は、外来異物に結合して、ウイルスや細菌などの病原体を中和したり破壊したりする働きがあります。抗体の中には、がん細胞に結合し、がん細胞を破壊したりがん細胞の増殖を抑制したりする作用を持つものが存在します。本研究では、がん細胞に特異的に結合する抗体を作る遺伝子を見つけて、その遺伝子をT細胞活性化に関わる遺伝子と結合させて、がん細胞を高感度に検出する新しい受容体（2つの遺伝子を結合させて作ることからキメラ抗原受容体と呼ばれています）を作成します。キメラ抗原受容体をリンパ球に遺伝子導入することにより、がん細胞を効率よく認識して破壊するキラー細胞を作製します。

【研究の方法】

この研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を受け、東京大学医学部附属病院長の許可を受けて実施するものです。

抗体を産生するBリンパ球は、1つのBリンパ球がそれぞれ特定の外来抗原に結合する1つの抗体遺伝子を持っています。たくさんのBリンパ球を集め、その遺伝子を集めると（図書館に見立てて、遺伝子のライブラリーと呼ばれています）、その中には様々な抗原に結合する抗体遺伝子が含まれていることが期待され、その中から、目的の作用が期待できる抗体遺伝子を効率良く探すことが可能になります。できるだけ数多くのBリンパ球の遺伝子ライブラリーを作製することにより、あらゆる抗原に対応するキメラ抗原受容体を作製することが可能になります。

抗体は重鎖（H鎖）と軽鎖（L鎖）の2本のタンパクが結合して構成されますが、本研究では、より効率よく遺伝子操作を行うために、抗原に結合する部分（H鎖遺伝子V鎖遺伝子の可変領域と呼ばれる）を結合させて一本鎖にした scFv（単鎖可変領域フラグメント）抗体のかたちで利用します。ランダムにシャッフリングして多様性を生み出す方法では、 1×10^6 種類の各遺伝子があれば $(1 \times 10^6)^2 = 1 \times 10^{12}$ の多様な抗体遺伝子を再構築可能です。しかし、これらの操作中に、相同な scFv 遺伝子が生産される、すなわち、「かぶり」の可能性が高くなるため、 1×10^6 の10倍程度、すなわち 1×10^7 個程度のB細胞の使用が必要です。ヒト末梢血リンパ球の構成は、T細胞が約70%、B細胞が約30%です。凍結チューブ内に保管されている 1×10^6 個のリンパ球中には、 3×10^5 個のB細胞が含まれていると推定されます。長期間凍結保存していたため、おそらく生きている細胞は70%程度であると予測され、一人の患者検体から約 2×10^5 個のB細胞が利用可能で

あると期待されます。1×10⁷個のB細胞からライブラリーを構築するためには、50人分の保管検体が必要と推測します。特に患者さんに新たにご負担いただくことはありません。

東大免疫細胞治療学講座において保管中の50人分の末梢血単核細胞(PBMC)からmRNAを抽出し、mRNAをすべてプールして1つのサンプルとします。そして、琉球大学に宅急便で送付し、琉球大学ではscFVライブラリーを調製、がん細胞に結合するscFVを同定しCARを構築します。作製されたCARをプラスミドDNAの形で凍結して、ドライアイス入りの宅配便で東大に送付されます。東大免疫細胞治療学講座において、既に匿名化され凍結保存された状態のリンパ球を解凍して、その中に含まれるT細胞にCAR遺伝子を導入して研究に用います。

【個人情報の保護】

この研究に用いる患者さんの凍結保存検体(末梢血単核細胞PBMC)は、すでに氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しい符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で、当研究室において厳重に保管しています。今回は、50人分の検体をプールしてひとまとめにしてから研究に用いますので、個人の符号が引き継がれることはなく、したがって、今回の研究に於いては個人が特定されることはありません。

この研究のためにご自分のデータを使用してほしくない場合は主治医にお伝えいただくか、下記の研究事務局まで2017年8月31日までにご連絡ください。ご連絡をいただかなかつた場合、ご了承いただいたものとさせていただきます。

研究結果は、個人が特定出来ない形式で学会等で発表されます。収集したデータは厳重な管理のもと、研究終了後5年間保存されます。なお研究データをまとめたものについてはお問い合わせがあれば開示いたしますので下記までご連絡ください。ご不明な点がありましたら主治医または研究事務局へお尋ねください。

この研究に関する費用は、科学研究費補助金(基盤B)課題番号16H04708

研究代表者氏名: 垣見和宏から支出されています。

本研究に関して、開示すべき利益相反関係はありません。

尚、あなたへの謝金はございません。

【連絡先】

研究責任者: 垣見和宏

連絡担当者: 松下博和

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座

Tel: 03-5805-3161 Fax: 03-5805-3164