

研究成果

報道発表資料の配付日時 9月13日(月)10時

—免疫の鍵は意外なところに— 常識をくつがえす新たな大腸がん抗原を発見

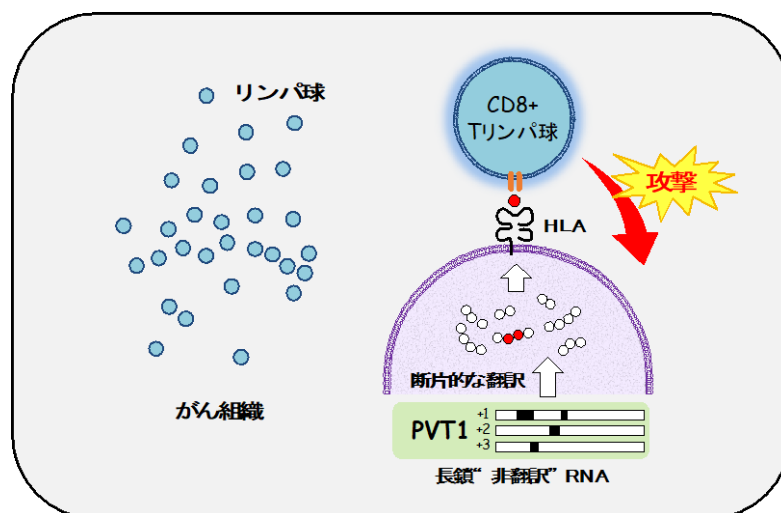
～がん予防ワクチンに大きな期待～

<研究の概要>

ヒトの免疫細胞ががん細胞を攻撃することが知られていますが、どのような分子（抗原）を狙っているのかよくわかっていませんでした。札幌医科大学医学部病理学第一講座（鳥越俊彦教授）の金関貴幸講師らの研究グループは、従来タンパクをつくらないとされてきた非翻訳 RNA の一部が断片的に翻訳されてがん細胞表面に提示され、Tリンパ球と呼ばれる免疫細胞の標的となっていることを発見しました。この発見は新しいがん予防ワクチンの開発につながる研究成果として期待されます。

<研究のポイント>

- ・免疫細胞（細胞障害性 T リンパ球）ががん細胞を識別・攻撃するための標的分子（抗原）を探索
- ・一部の非翻訳 RNA が断片的に翻訳されていることを解明
- ・PVT1 と呼ばれる長鎖非翻訳 RNA の翻訳産物が CD8+T 細胞の標的となっていることを発見
- ・健常人の血液からも、PVT1 を標的とする細胞障害性 T 細胞を確認。



<研究の背景と結果>

ヒト免疫細胞（細胞障害性 T リンパ球^{*1}）の攻撃によりがんが退縮することがわかっています。新しいがん治療薬である免疫チェックポイント阻害剤はこの仕組みを応用しています。しかし、リンパ球がどのような分子（抗原^{*2}）を認識し、がん細胞を優先的に攻撃するのかよくわかりません。金関講師らの研究グループはこれまでプロテオミクス技術を活用しこの問題に取り組んできました。ヒト細胞ではタンパクをつくらないとされる非翻訳 RNA^{*3} が数多く転写されています。今回、研究グループは長鎖非翻訳 RNA に着目し、リンパ球標的となっている可能性を検証しました。ここではマスペクトル解析に次世代シーケンサー解析を組み合わせた、プロテオゲノミクス HLA リガンドーム解析^{*4} と呼ばれる新しい技術を用いました（図 1）。

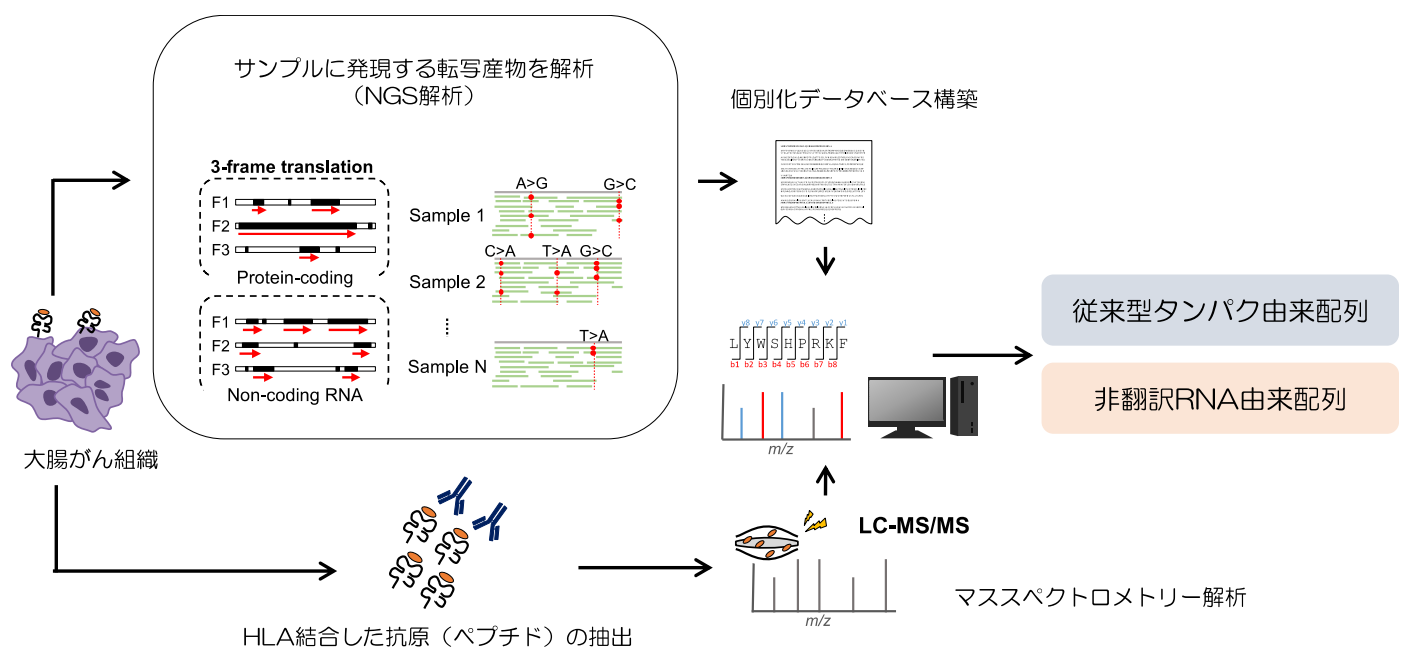


図 1. プロテオゲノミクス HLA リガンドーム解析の流れ

大腸がん組織で解析を重ねたところ、PVT1^{*5} と呼ばれる長鎖非翻訳 RNA から断片的に翻訳が生じており、がん細胞表面に提示されていることがわかりました。さらに、複数の患者大腸がん組織中から PVT1 ペプチドを認識する CD8⁺ T リンパ球が検出され、この T リンパ球はがん細胞を正確に識別して攻撃していることが確認できました。

<研究の意義、これからの可能性、今後への期待、今後の展開など>

PVT1 はがん遺伝子として働いていると考えられており、多くの大腸がん組織で発現しています。がん免疫療法の標的分子としての有用性が期待され、鳥越教授らの講座では製薬企業と共同して、大腸がんの治療に向けた人工抗体製剤や遺伝子改変リンパ球の開発を行っています。また新型コロナウイルスワクチンで用いられている mRNA ワクチン技術を応用して、がん予防ワクチンの開発研究も実施中です。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の次世代がん医療創生研究事業（P-CREATE）および日本学術振興会の科学研究費助成事業の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

*1 CD8+ Tリンパ球

Tリンパ球には大きくCD8+とCD4+の2つのタイプがあります。CD8+ Tリンパ球はがん細胞やウイルス感染細胞を識別し、除去する役割を担っています。

*2 抗原

ヒト有核細胞は細胞表面にHLAと呼ばれる分子を発現しています。HLAは細胞内で生じた様々なタンパク断片（ペプチド）と結合し、ペプチド-HLA複合体の状態では細胞表面に提示されています。HLAクラスIとクラスIIの2つのタイプが知られています。CD8+ T細胞はHLAクラスIと結合したペプチドをスクリーニングして攻撃標的を決定します。HLA-A24はクラスIの種類のひとつです。一般的に、リンパ球認識に必要な標的分子を抗原と呼びます。Tリンパ球の場合はペプチドとHLAの複合体が抗原に相当します。がん細胞を識別するために必要な抗原はがん抗原と呼ばれます。

*3 長鎖非翻訳RNA

ゲノムからRNAが転写され、RNAからタンパク質が翻訳されます。タンパクの短い断片はペプチドと呼ばれます。しかし、タンパク質をつくらない「非翻訳RNA」が数多く存在していることがわかってきました。これらの多くはその機能・役割がわかっていません。一定以上の長さのものを長鎖非翻訳RNA（long non-coding RNA, lncRNA）と呼びます。

*4 プロテオゲノミクスHLAリガンドーム解析

従来型プロテオミクスはデータベース登録されている既知のタンパク配列のみを検索対象とします。一方、プロテオゲノミクスはサンプル遺伝子情報をベースに解析するため、データベースにない配列も対象にできます。HLAリガンドーム解析は、細胞のHLAに提示されたペプチドを一括抽出し、網羅的に配列解読する新しい技術です。

*5 PVT1

長鎖非翻訳RNAのひとつです。ゲノム上はがん遺伝子Mycの下流に存在し、Mycと協調して腫瘍形成に働くことがわかってきました。

<論文発表>

公表雑誌：

Cancer Immunology Research (2021年8月25日米国東部時間)

DOI: 10.1158/2326-6066. CIR-20-0964 OnlineFirst

論文名：

CD8⁺ T-cell immune surveillance against a tumor antigen encoded by the oncogenic long non-coding RNA, PVT1

著者：

Yasuhiro Kikuchi¹, Serina Tokita^{1,2}, Tomomi Hirama^{1,2}, Vitaly Kochin^{1,3}, Munehide Nakatsugawa^{1,4}, Tomoyo Shinkawa¹, Yoshihiko Hirohashi¹, Tomohide Tsukahara¹, Fumitake Hata², Ichiro Takemasa⁵, Noriyuki Sato^{1,2}, Takayuki Kanaseki^{1*}, Toshihiko Torigoe¹

1 Department of Pathology, Sapporo Medical University, Japan

2 Sapporo Dohto Hospital, Japan

3 Department of Immunology, Nagoya University, Japan

4 Department of Pathology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, Japan

5 Department of Surgery, Surgical Oncology and Science, Sapporo Medical University, Japan

* Corresponding author

<本件に関するお問い合わせ先>

所属・職・氏名：札幌医科大学病理学第一講座・金関貴幸、鳥越俊彦

TEL：011-611-2111（内線49981、内線26900）

FAX：011-643-2310

E-メール：kanaseki@sapmed.ac.jp, torigoe@sapmed.ac.jp