

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 野村 充 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名		： 富山大学	助成金額		： 800	千円	
研究代表者		： 高田尚良	所属		： 学術研究部医学系	職位	： 教授
研究題目							： 腫瘍抗原 PRAME を標的とした難治性リンパ腫の治療法開発

研究概要

近年の分子標的薬の進歩と次世代シーケンスによる遺伝子異常に対する分子標的薬の開発により再発・難治性リンパ腫の予後は改善している。しかしながら、クローン進化による治療抵抗性の獲得や、治療標的となる遺伝子変異が現時点で限定的である点から、難治性リンパ腫患者に対する治療選択肢が限られており、ブレークスルーとなる分子生物学的機序に基づいた革新的治療法の開発が国内外を問わず喫緊の課題となっている。申請者らはこれまでリンパ腫の中で最頻かつ高悪性度であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) において、腫瘍抗原の一つである PRAME が宿主免疫からの攻撃回避と治療抵抗性を引き起こしていることを難治性の重大な要因として突き止めた。本研究は PRAME を標的とした TCR-T 細胞の作製と EZH2 阻害薬による作用増強を含めた *in vitro*, *in vivo* での効果検証を目的としている。固形がんにも広く発現している PRAME を標的とした TCR-T 細胞を開発することで、リンパ腫のみならず固形がんへの TCR-T 細胞の適応拡大を目指す。

成果要約

1. 日本人に多い HLA ハプロタイプである HLA-A*02:01 および HLA-A*24:02 (この2つで日本人の約半数を占める) に着目した。まず HLA-A*02:01 に反応性の高い TCR α β 鎖の組み合わせについて full genome sequence を行い頻度の高い α β 鎖の full-length 配列を入手した。コドン最適化後に siTCR レトロウイルスベクターへ組み込みを行い、ウイルス作製を行った。現在ヒト由来の T 細胞へ感染させ MHC テトラマーによる感染効率を検討した後、*in vitro* (HLA-A*02:01) での細胞殺傷効率を検討している段階である。可能であれば今夏までに *in vitro* でのデータ取得を目指したいと考えている。また同時に同様の工程を経て HLA-A*24:02 の PBMC からも反応性の高い TCR α β 鎖の配列を取得する予定である。

研究成果発表状況	雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況		
なし	なし (<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> でのデータが出次第特許取得を目指す)		
経費の執行状況	区 分	執行額(円)	備 考
	TCR ウイルスベクター作成関連費用	550000	
	細胞培養関連試薬費用	150000	
	免疫組織化学関連試薬費用	100000	