

個別化 T 細胞受容体遺伝子導入 T 細胞療法の臨床応用を目指した肝胆膵領域がんにおける ネオアンチゲンおよびそれを認識する T 細胞受容体のスクリーニング

1. 研究の対象

平成 28 年 11 月 30 日から令和 7 年 3 月 31 日までに当院で肝胆膵領域のがんの手術を受けられる方

2. 研究目的・方法

「研究の目的、意義」

我々の体は、がん細胞を異物として認識し、排除することができます。しかし、排除できない場合、がんの増殖が起こります。がん細胞の排除に大きな役割を持つリンパ球のひとつが T 細胞です。T 細胞は、がん細胞で発現し、正常細胞で発現していないタンパク質(これをがん抗原と呼びます)の断片を認識し、がん細胞を傷害します。まず、その人でどのようながん抗原があるか調べます。また、その抗原を認識して活性化する T 細胞を決めることが重要です。抗原を認識する T 細胞は、抗原が発現しているがん組織に多いと予想されます。そのため、がん組織に発現する抗原を調べると共に、腫瘍内に浸潤している T 細胞を分離し、がんを攻撃することができる T 細胞がいるか確かめます。

がん抗原が個人で異なる場合には、それを認識する T 細胞も個人で異なってきます。このように、がん患者それぞれで、異なるがん抗原とそれを認識する T 細胞を決め、効果的に T 細胞によるがんの排除を誘導する方法が「個別化 T 細胞移入療法」です。本研究は、このようなアプローチが肝胆膵領域のがんに対し、有効か検証するものです。これらの治療法が有効であれば、これまで治療の無かったがんに対する画期的な治療手段となります。同時に、腫瘍内に浸潤している B 細胞についても、がん抗原を認識するか調べます。B 細胞は抗体を産生する細胞です。がん抗原を認識する B 細胞を見つけることで、がんに対する新しい抗体治療の可能性に繋がります。

「研究の方法」

肝胆膵領域のがんで、平成 28 年 11 月 30 日から令和 7 年 3 月 31 日までに国立がん研究センター東病院で手術をお受けになる患者さんに、本研究への参加のご協力をお願いしております。また、令和 4 年 2 月 1 日から令和 7 年 3 月 31 日までに、京都大学医学研究科免疫細胞研究分野において本研究への参加に同意をいただいた患者さんに、本研究へ参加していただいております。本研究は、国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野を代表とし、国内外の他施設との共同研究により実施されます。

手術で採取させて頂いたがん組織を研究に用います。可能な場合には、入院期間中に術前および術後に 1 回ずつ、20ml の採血を計 2 回行います。また、外来時に通常の採血に合わせて、末梢血 20ml を 2 回程度、採血させていただき、血漿や白血球、血中を循環している腫瘍細胞を分離し実験に用います。がん組織や血漿、血中循環腫瘍細胞、ならびに白血球から DNA や RNA、タンパク質を取り出します。血液の一部は、血中循環腫瘍細胞を分取するために、筑波大学ならびにメドリッジ株式会社に送られます。また、取り出した血中循環腫瘍細胞は、染色や PCR 法によりがん抗原発現を

確認するために、慶應大学に輸送し実験を行います。取り出した DNA や RNA は、東京大学、国立がん研究センター、理化学研究所、かずさ DNA 研究所ならびにブライトパス・バイオ株式会社などに依頼し、がん抗原を調べます。また、取り出したタンパク質は、札幌医科大学医学部 病理学第一講座や Proimmune 社において、免疫に認識されるがん抗原タンパク質を調べます。その結果から、がん細胞がどのようながん抗原を発現しているか予測することができます。

また、HLA の遺伝子型を調べます。HLA 遺伝子は、がん抗原を T 細胞に提示する重要な分子です。解析によりわかった遺伝子配列の情報をもとに、東京理科大学 生命医科学研究所、富山大学 学術研究部医学系 免疫学講座や京都大学 iPS 細胞研究所、ブライトパス・バイオ株式会社、イムノジェネティクス株式会社、ならびにレパトアジェネシス株式会社において、がん抗原タンパク質やペプチドを作製したり、T 細胞受容体や抗体分子の遺伝子配列を調べ、再構築しその機能を調べたりします。また、がん組織からがん細胞株を樹立し、そのがん細胞を T 細胞が障害できるか確かめる実験に用います。さらに、がん組織内の T 細胞を増やし、T 細胞が予測されたがん抗原を認識するか調べます。慶應大学ならびに日立化成株式会社や株式会社メディネットと協力し、よりがん細胞の排除に適した T 細胞を作製したり、T 細胞の働きを増強する培養条件の検討を行います(なお、日立化成(現、昭和電工マテリアルズ)との共同研究は 2020 年度で終了しました)。

順天堂大学医学部と協力し、提供していただいた手術検体の一部をマウスに免疫し、がんに対する抗体の作成を試みます。血液より分離した血漿を用いて、がんに対する抗体があるか調べます。提供いただいた手術検体をマウスに移植し、増やしたがん組織(これを患者由来ゼノグラフトモデルと呼びます)を用いて、東京大学工学部において、新しい薬剤のがんへの浸透効果や治療効果を調べます。

「研究実施期間」

平成 28 年 11 月 30 日から～令和 7 年 3 月 31 日までの 8 年間

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料:手術で切除したがん組織、血液

情報:カルテ番号、年齢、性別、病歴、感染症の有無、手術後の再発、予後、等

4. 外部への試料・情報の提供・公表

「外部への試料・情報の提供」

本研究は、国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野を代表とし、他施設との共同研究により実施されます。共同研究を行う施設は、「5.研究組織」の項に記載されています。これらの共同研究機関に、提供いただいた試料や解析で得られた情報を送付し、研究を行います。また、試料や情報の一部は、国内外の企業に解析を委託するために、提供される場合があります。具体的には、HLA研究所におけるがん組織から取り出したDNAを用いた「HLAタイピング」や、イムノジェネティクス社におけるがんから分離したT細胞を用いた「T細胞受容体の遺伝子配列の決定」、Ardigen S.A.社におけるがんの遺伝子情報からの「がん抗原予測法の開発」、Proimmune社におけるがん組織などから取り出したタンパク質を用いた「がん抗原タンパク質の発現解析」などです。

本研究に参加していただいた検体の提供者の照会は、登録時に発行される登録番号を用いますが、これらはすべて個人識別情報管理者だけによって行なわれます。提供していただいた検体の取り扱いにつきましては、連結可能匿名化(個人情報保護しつつ、研究によって得られたデータと臨床情報を後で照らし合わせることができるようにすること)という方法を用います。また、この登録番号は、共同研究機関や解析を委託する国内外の企業に試料等を送付する際にも使用され、研究者や委託された国内外の企業はどなたの検体かわからない状態で研究を行うようにします。検体の提供者と新たにつける記号化した登録番号の対応表は厳重に管理され、提供者が特定できないようにします。

「学会ならびに学術誌における研究成果の発表」

研究の成果は、二重に匿名化した登録番号を用いるなど個人が特定できないようにした上で、学会発表や学術雑誌で公表することがあります。

「データベースにおける公開」

調査したT細胞やがんの遺伝子情報は、公的なデータベースに登録されることがあります。そうすることで、今後、多くの研究者が調査結果を利用することができ、がんの診断や予防、治療法などの研究をより効果的に行うことができます。

* 公開データベース(予定):NBDC(<http://humandbs.biosciencedbc.jp/>)

「国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)が運営する、バイオサイエンスデータベース。データを登録する研究者、および、データを利用する研究者の双方に、厳格なセキュリティ環境の整備を義務づけています。データベースに登録する際には、多くの方の遺伝情報をまとめた統計値など個人を全く特定できない情報は、一般公開されます。個人の遺伝子解析情報は一般公開されず、公的データベースの運営機関において審査を受け、許可をうけた研究者のみが利用します。また、国外や企業の研究者がデータを利用する可能性があります。」

5. 研究組織

国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野	中面 哲也
国立がん研究センター 先端医療開発センター 臨床腫瘍病理部	小嶋 基寛
国立がん研究センター 先端医療開発センター トランスレーショナルインフォマティクス分野	山下 理宇
国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	坂本 裕美
国立がん研究センター 東病院肝胆膵外科	後藤田 直人
東京大学 メディカル情報生命専攻 情報生命科学講座	鈴木 穂
東京理科大学 生命医科学研究所 分子生物学研究部門	北村 大介
東京理科大学 生命医科学研究所 分子生物学研究部門	宮本 悦子
東京理科大学 生命医科学研究所 生命情報科学研究部門	小園 晴夫
東京理科大学 生命医科学研究所 分子病態学研究部門	久保 允人
東京理科大学 理工学部 機械工学科	早瀬 仁則
京都大学 iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門	金子 新
ブライトパス・バイオ株式会社	中村 徳弘

小野薬品工業株式会社	柴山 史郎
慶應義塾大学 医学部 吉村研究室	吉村 昭彦
順天堂大学 医学部 免疫診断学講座	松岡 周二
理化学研究所 情報基盤センター	二階堂 愛
昭和電工マテリアルズ株式会社	高橋 亮介
(なお、日立化成(現、昭和電工マテリアルズ)との共同研究は 2020 年度で終了しました)	
株式会社 メディネット	池田 昇司
札幌医科大学 医学部 病理第一講座	金関 貴幸
東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・難病制御部門	松島 綱治
かずさDNA 研究所	小原 収
レパトアジェネシス株式会社	松谷 隆治
筑波大学 医学医療系 臨床研究地域イノベーション学	松坂 諭
メドリッジ株式会社	益田 泰輔
富山大学 学術研究部医学系 免疫学講座	岸 裕幸
京都大学医学研究科免疫細胞研究分野	上野 英樹
東京大学工学部マテリアル工学科	Horacio Cabral

試料・情報等の海外提供先

Proimmune 社

The Magdalen Center, The Oxford Science Park, Robert Robinson Avenue, Oxford OX4 4GA, UK

TEL: +44(0)-870-042-7279

株式会社ビジコムジャパン(日本代理店)

東京都品川区東五反田5-28-1 K2ビル7F

TEL:03-6277-3233

Ardigen S. A.社

ul.Podole 76,30-394 Kraków,Poland

TEL:+48 12 340 94 94

6. 問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら、下記の連絡先までお問合せください。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて、患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出下さい。この場合にも患者さんに不利益が生じることはありません。

「照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先」

国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野

中面 哲也

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

Tel. 04-7133-1111 (代表) 04-7131-5490 (直通)

Fax. 04-7133-6606

「研究代表者」

国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野 分野長

中面 哲也