

令和3年4月12日	発表者 大山 透
【Journal】 <i>Science</i> , 2021 , <i>371</i> , eabc8697	
【Title】 Targeting a neoantigen derived from a common <i>TP53</i> mutation	
【Affiliation & Authors】 Johns Hopkins University School of Medicine Emily Han-Chung Hsiue, Katharine M. Wright, Jacqueline Douglass, Michael S. Hwang, Brian J. Mog, Alexander H. Pearlman, Suman Paul, Sarah R. DiNapoli, Maximilian F. Konig, Qing Wang, Annika Schaefer, Michelle S. Miller, Andrew D. Skora, P. Aitana Azurmendi, Michael B. Murphy, Qiang Liu, Evangeline Watson, Yana Li, Drew M. Pardoll, Chetan Bettegowda, Nickolas Papadopoulos, Kenneth W. Kinzler, Bert Vogelstein, Sandra Gabelli and Shibin Zhou	
【Abstract】 近年、腫瘍特異的抗体および T 細胞刺激抗体のキメラ化により、T 細胞にがん細胞のアポトーシスを誘導させる免疫療法の開発が進んでいる。キメラ抗体による T 細胞の活性化は、自己細胞に遺伝子を導入する CAR-T 細胞療法と比べて、標的抗原を発現しているがん患者に共通のキメラ抗体を用いられることや、遺伝子操作が不要であるなど様々な利点がある。さらに、キメラ抗体の投薬を中止することで T 細胞の活性化を解除できる点から安全性が高いと考えられる。多くのがんでは、がん抑制遺伝子である <i>TP53</i> が変異しており、変異に伴い産生される p53 ^{R175H} 変異ペプチドは、主要組織適合遺伝子複合体である HLA-A と複合体を形成して細胞表面に抗原提示されることが知られている。論文では、p53 ^{R175H} 変異ペプチド/HLA-A 複合体と T 細胞受容体と結合する CD3 を標的としたキメラ抗体 (H2-scDb) が、p53 ^{R175H} 変異を伴う細胞においてのみ T 細胞を活性化し、細胞傷害性を示すことを明らかにした。さらに、H2-scDb と p53 変異ペプチド/HLA-A の共結晶 X 線構造解析から、p53 変異ペプチドの His175, Arg174 が H2-scDb 中の複数のアミノ酸残基と相互作用を獲得していることが示された。そこで、交差反応の可能性のあるタンパク質由来のペプチドと HLA-A との複合体について T 細胞の活性化を評価したところ、p53 ^{R175H} 変異ペプチド以外では T 細胞の活性化を誘導しなかった。このことから、H2-scDb は高選択的に p53 ^{R175H} 変異ペプチド/HLA-A 複合体と結合することが示された。最後に、ヒト多発性骨髄腫細胞 (KMS26) を移植したマウス異種移植モデルにおいて、H2-scDb (0.15 mg/kg/day) を腹腔内投与することで、 <i>TP53</i> 変異型選択的に抗腫瘍活性を示した。本研究により、ヒトのがんで最もよく見られるがん抑制遺伝子の変異を標的とした抗体ベースの治療薬の開発が可能であることが強く示唆された。	