



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 4 年 5 月 27 日

岡 山 大 学

**がんと免疫の戦歴と戦況を評価する技術が実用化に近づく**  
**～網羅的な自己抗体バイオマーカー測定の定量性を保証するシステムを構築～**

◆発表のポイント

- ・がんと免疫の戦いの履歴と活動レベルを、末梢血中のがん抗原・自己抗体バイオマーカーで定量的に評価する技術を完成させました。
- ・自家製陽性コントロール抗体の整備により、定量性の保証が可能になりました。
- ・がん免疫治療が奏功した例では、腫瘍退縮に先立ってがん免疫サイクルが活性化することが確認されました。

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域（工）の二見淳一郎教授と、同大学院ヘルスシステム統合科学研究科博士後期課程の宮本愛大学院生は、不安定で凝集しやすいがん抗原や自己抗原タンパク質を独自に開発した可逆的 S-カチオン化法で可溶化し、末梢血中の自己抗体を網羅的に定量評価するとともに、その測定データを保証するための自家製陽性コントロール抗体を整備する一連のシステムを完成させました。測定原理は [2015 年に開発済み<sup>1\)</sup>](#) でありましたが、臨床で実用化するためには信頼性を保証するバリデーションキットが必要です。本キットの完成で診断薬としての実用化に近づきました。さらに、がん免疫治療が奏功した例で血清中の自己抗体を評価すると、腫瘍退縮が観察される時期よりもかなり早くがん免疫サイクルが活性化して自己抗体が上昇してくる様子が評価されました。がん免疫治療は個人差が大きいことが問題となっていますが、本診断薬を活用すると、がんと免疫の戦いが再開された狼煙を末梢血で鋭敏に評価できる可能性があります。

本研究成果は、2022 年 5 月 4 日に「*Frontiers in Oncology*」誌に掲載されました。

◆研究者からのひとこと

がん治療において注目されているがん免疫療法ですが、治療効果には個人差が大きいという課題があります。我々が開発中のシステムを用いることで、治療効果を早期に予測できると考えています。このシステムの臨床での実用化を目指し、さらに研究を進めていきたいと思っています。



宮本大学院生（左）

二見教授（右）

## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

免疫系は体の中に頻繁に発生するがん細胞を排除していると考えられています。この際、がん細胞内で異常に発現するタンパク質をがん抗原と呼び、その分解断片ペプチドが免疫系に提示され、これを発見したT細胞ががん細胞を殺傷します。がん抗原を含む死細胞はその後、免疫細胞の1つである樹状細胞に貪食され、Tリンパ球にがん抗原の特徴が伝達され、免疫が強化されます。この一連のサイクルを「がん免疫サイクル」と呼びますが、このサイクルが回っている間、がんは生じません。長年のがんと免疫の戦いを経てこのサイクルが回らなくなると、免疫で排除できなくなり、臨床で発見されるほど増大した「がん」が形成されると考えられています。

がん免疫サイクルの副産物として、がん抗原に対する抗体が同時に生じます。がん抗原といってもヒトのタンパク質であるため、その抗体は自己抗体に分類されます。がん患者の血中にはさまざまながん抗原に対する自己抗体が存在することは古くから知られており、antigen-spreading と呼ばれています(図1)。この antigen-spreading のプロファイルを解析すれば、がんと診断された際のがんと免疫の戦いの履歴を知ることができます。また免疫治療開始後に自己抗体価の変動をモニタリングすれば、がんと免疫の戦況を末梢血から知ることができます。私たちはこの様な測定系を実用化することで、個別化医療が求められているがん免疫治療に貢献するツールを提供したいと考えています。

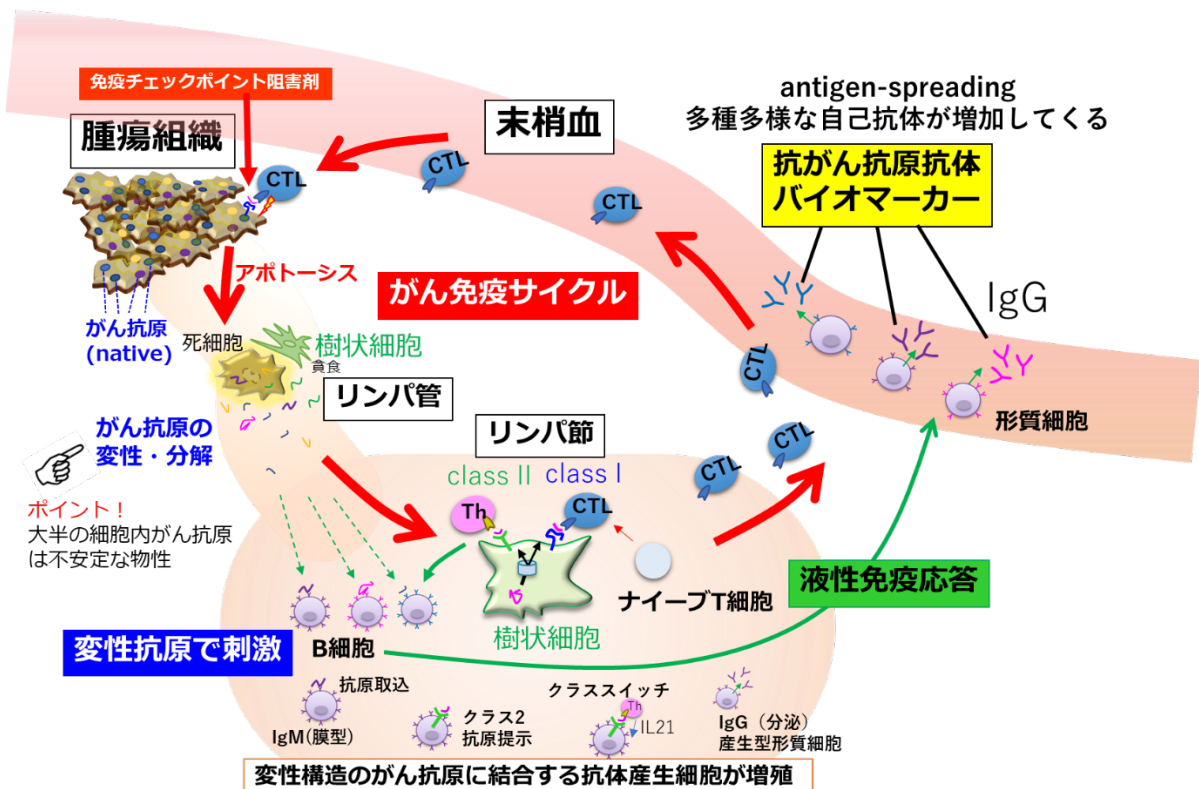


図1：がん免疫サイクルの活性化に伴う antigen-spreading はがん免疫治療のバイオマーカーになる

この antigen-spreading をがんの早期発見や治療方針の決定に活用する試みは多くありました。しかし多くのがん抗原・自己抗原は不安定で凝集しやすい物性上の問題点があること、多種多様ながん抗原のうちどの自己抗体が出現するかの個人差が大きいため網羅的な測定系を準備する必要

## PRESS RELEASE

がある等の問題があり、まだ臨床検体で真の antigen-spreading の評価はこれまでできていない可能性が高いと考えています。我々の研究グループでは、不安定で凝集しやすいがん抗原を、化学修飾法を駆使して水溶性にする技術を活用して、この antigen-spreading を測定する技術を開発してきました（[2015 年プレスリリース参照<sup>1\)</sup>](#)）。この技術は現在 Multiple S-cationized antigen beads array assay から MUSCAT-assay と命名して実用化研究を進めています。

### <研究成果の内容>

多種多様ながん抗原を調製して MUSCAT-assay 系に搭載すれば、さまざまな自己抗体を検出・測定する系を拡張できます。本研究では、この自己抗体の測定データを保証するための自家製陽性コントロール抗体を整備する一連のシステムを完成させました（図2）。このバリデーショキットを活用することで、MUSCAT-assay 系の製造や測定に関わるプロセスの最適化が可能になります。さらに大規模試験では、各製造ロットの保証や、測定データの信頼性の確認にこのバリデーショキットが大いに役立ちます。

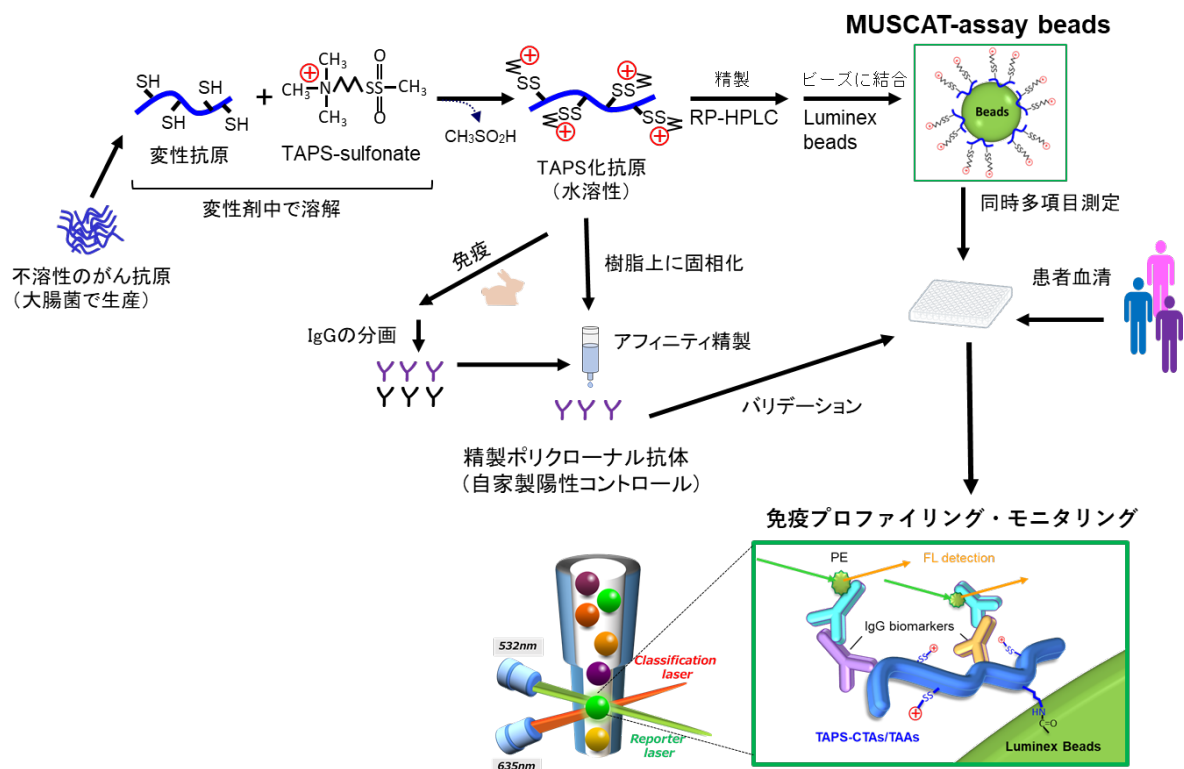


図2：MUSCAT-assay系のバリデーショキットの調製と製造・測定工程の最適化

この MUSCAT-assay 系を用いれば、がん免疫治療の現場で治療の奏効を予測できる可能性が高いです。一例として、岡山大学病院で臨床研究を進めているがん遺伝子治療薬（Ad-REIC）での奏功例をモデルとして評価をしました。Ad-REIC は投与部分の腫瘍組織の退縮と同時に、腫瘍局所のがん免疫サイクルを活性化する治療薬ですが、この治療薬がよく奏功した転移性去勢抵抗性前立腺がんでは、腫瘍退縮が観察される時期よりもかなり早くがん免疫サイクルが活性化して自己抗体が上昇してくる様子が評価されました（図3）。がん免疫治療は個人差が大きいことが問題となって

## PRESS RELEASE

いますが、本診断薬を活用すると、がんと免疫の戦いが再開された狼煙を末梢血で鋭敏に評価できる可能性があります。

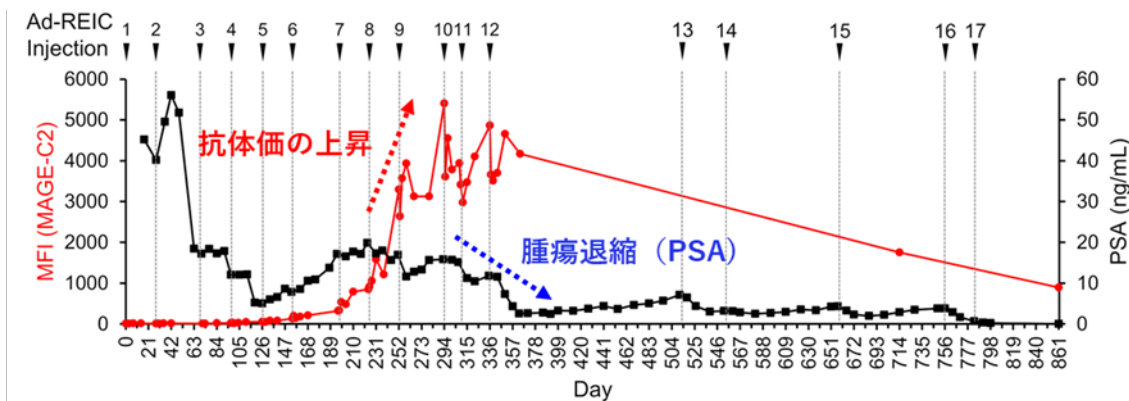


図3：MUSCAT-assayによる免疫モニタリングでがん免疫サイクルの活性化が鋭敏に評価できる

### <社会的な意義>

MUSCAT-assay システムの評価系を臨床レベルで活用できる技術水準まで向上させることができました。がんと免疫の戦いの履歴と戦況を反映している可能性が高い antigen-spreading を、ごく微量の末梢血で定量的に評価できる点が非常に有用で、侵襲性の低い検査が可能です。本システムは個々のがん患者の免疫状態を「プロファイリング」すれば治療法の選択に活用できる可能性があります。また、治療開始後の免疫サイクルの活性化レベルを経時的に「モニタリング」すれば治療効果を早期に予測できる可能性があります。医療現場でこのようなツールがいち早く活用できるように研究開発を進めています。

### ■論文情報

論文名：Engineering cancer/testis antigens with reversible S-cationization to evaluate antigen spreading

掲載紙：Frontiers in Oncology 12:869393 (2022)

著者：Ai Miyamoto, Tomoko Honjo, Mirei Masui, Rie Kinoshita, Hiromi Kumon, Kazuhiro Kakimi, Junichiro Futami

DOI：https://doi.org/10.3389/fonc.2022.869393

URL：https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.869393/full

### ■研究資金

本研究は、JST 大学発新産業創出プログラム (START) (JPMJST1918) および特別電源所在県科学技術振興事業補助金 (岡山県) の支援を受けて実施しました。



## PRESS RELEASE

### ■補足・用語説明

1) 岡山大学プレスリリース：「腫瘍免疫応答を高感度に定量評価する技術開発に成功～がん免疫治療の実用化を加速する診断薬に～」(2015.10.23)

[http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release\\_id347.html](http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id347.html)

宮本愛大学院生は、令和4年度岡山大学科学技術イノベーション創出フェローシップ（通称：OUフェローシップ）タイプB認定者であり、今後の活躍が期待されています。

OUフェローシップは、認定者に対し、フェローシップ（研究奨学金）として研究費（年間40万円～110万円）・生活費相当の支援金（年間180万円）を支給するとともに、さまざまな取り組みで研究力向上とキャリアパス確保を支援する制度です。

詳細は以下URLを参照してください。

<https://www.orzd.okayama-u.ac.jp/kenkyusha/ou-fellowship/>

### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

(工学部 化学・生命系)

教授 二見 淳一郎

(電話番号)086-251-8217



岡山大学は持続可能な開発目標(SDGs)を支援しています。