

2024 年 8 月 5 日

報道機関 各位

生命維持の根幹となる二分子間相互作用の新規検出法を開発 がん患者さんのT細胞を、遺伝子操作なく増やして使う がん免疫治療へも期待

この度、長崎大学先端創薬イノベーションセンターの林日出喜特任研究員らの研究グループは、多様な二分子間の相互作用を高感度で検出できるシステムを開発し、「IFNARRS：インターフェロン α/β 受容体再構成システム」と命名しました。

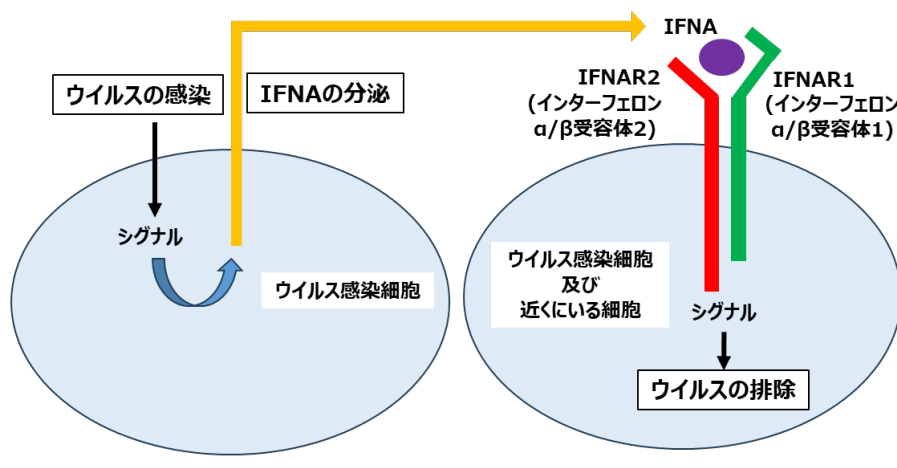
このシステムを使うことで、例えばがん患者さんの血液からがん細胞を特異的に認識し抗がん作用を持つ T 細胞を選び出し、遺伝子操作を加えることなく、活性化して増殖させる道が開かれました。これからのがんの免疫治療への貢献が期待されます。

なお、この研究に関する論文は、米国時間 8 月 5 日の週の米国科学アカデミー紀要(PNAS)電子版に「Development of a highly sensitive platform for protein-protein interaction detection and regulation of T cell function」として掲載されます。

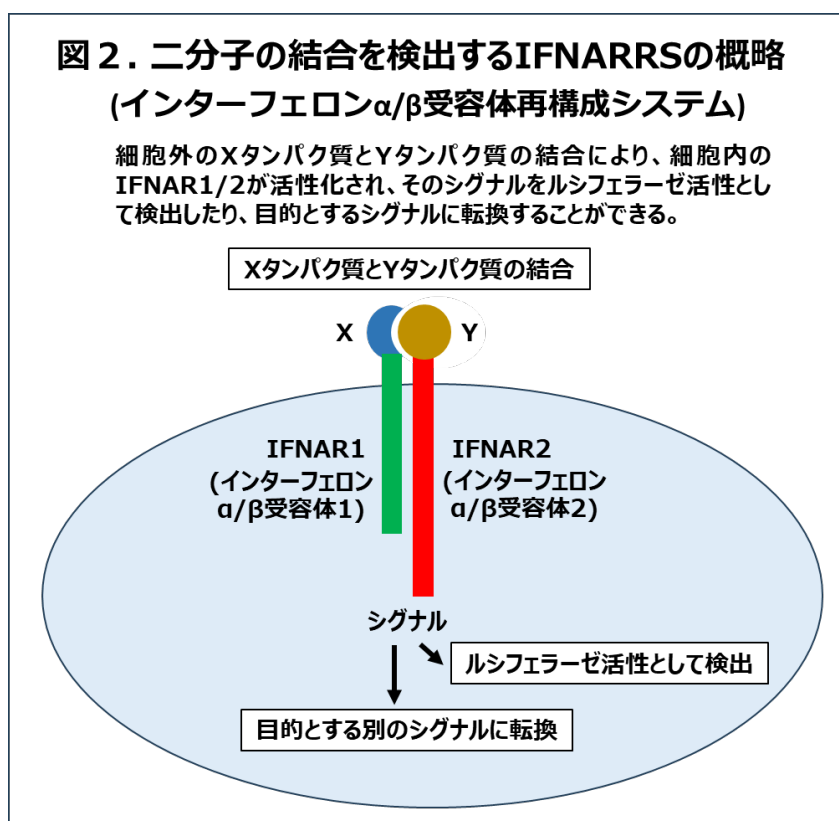
細胞にウイルスが感染すると、その細胞はインターフェロン α/β (IFNA)というタンパク質を細胞外に出します。その IFNA をその細胞自身及び近くにいる細胞がインターフェロン受容体-1/2(IFNAR-1/2)という 2 つの異なるタンパク質で感知し、そのシグナルを細胞内に伝え、ウイルスを排除します(図 1)。

図 1. ウイルス感染に対する細胞の反応

細胞にウイルスが感染すると、その細胞はインターフェロン α/β (IFNA)というタンパク質を細胞外に出します(分泌)。そのIFNAをその感染細胞自身及び近くにいる細胞がインターフェロン α/β 受容体-1/2(IFNAR-1/2)という2つの異なるタンパク質で感知し、そのシグナルを細胞内に伝え、ウイルスを排除します。



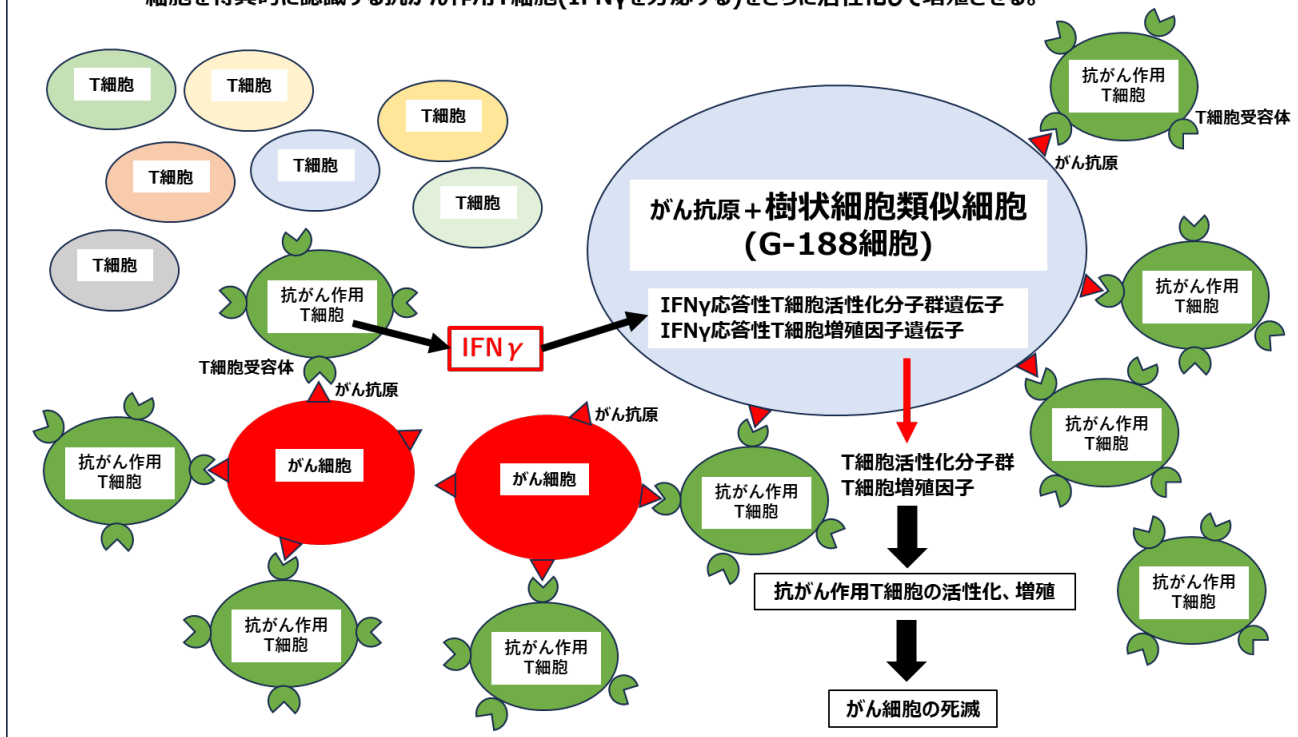
一方、私たちの身体では、多くのタンパク質が他のタンパク質との相互作用(結合)によってシグナルを伝達しながら生命を維持しています。そこで、予め結合することが知られている X と Y という 2 つのタンパク質それぞれをこの IFNAR-1/2 という 2 つの異なるタンパク質につないでみたところ、X と Y が結合することにより、シグナルが細胞に伝わるのが判りました(図 2)。しかも、この IFNARRS を使うことで、X と Y という 2 つのタンパク質の結合をこれまでになく高感度に検出(ルシフェラーゼ活性等)することができるようになりました。さらに、このシグナルを目的とする別のシグナルに変換することもできることが判りましたので、このシステムを使うことで、細胞間のシグナルの受け渡しを目的に沿うようにデザインすることが可能になりました。



例えば、免疫の司令塔として知られる T 細胞はそれぞれ特有の受容体を持ちますが、その中にはがん細胞に特異的な抗原を認識する受容体を持った T 細胞があります(図 3 では緑色で表示)。がん細胞を死滅させるには、別の免疫細胞である樹状細胞の助けによりこの T 細胞を活性化し増やす必要があります。そこで、IFNARRS を使って樹状細胞類似の細胞(G-188 細胞)を作成しました。G-188 細胞は、がん患者さんご自身が持っている抗がん作用 T 細胞から分泌されるインターフェロン-ガンマ($\text{IFN}\gamma$)を検出し、そのシグナルから T 細胞活性化遺伝子群、T 細胞増殖因子を発現させることでその抗がん作用 T 細胞がさらに活性化して増殖するように、助ける役割を持ちます。G-188 細胞を用いて、患者さんの血液中にある抗がん作用 T 細胞を、遺伝子操作を加えることなく、体の外で効率よく増殖させた後に患者さんに戻すことができるようになれば、がんの免疫治療に大きな貢献ができると期待できます。

図3. 樹状細胞類似の細胞による活性化T細胞のさらなる活性化、増殖

このIFNARRSを使い作成した樹状細胞類似の細胞(がん抗原を付与したG-188細胞)は、がん細胞を特異的に認識する抗がん作用T細胞(IFN γ を分泌する)をさらに活性化して増殖させる。



長崎大学 先端創薬イノベーションセンター

<https://www.numic.nagasaki-u.ac.jp/>



【本リリースに関するお問い合わせ先】

国立大学法人長崎大学 先端創薬イノベーションセンター

特任研究員 林 日出喜

TEL : 090-9608-1505

Mail : hhayashi@nagasaki-u.ac.jp

(掲出 : 2024 年 8 月 6 日 10 : 00)

(insert : August 6, 2024 at 10:00 a.m.)