

臨床研究に関するお知らせ

宮崎大学フロンティア科学総合研究センタープロジェクト研究部門では、下記の臨床研究を実施しています。皆様には本研究の趣旨をご理解いただき、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

研究課題名：白血病に対する治療用ヒトモノクローナル抗体開発

1. 研究の概要

本研究は、急性白血病の治療用抗体作成を目的として実施されます。急性白血病の患者様で同種造血細胞移植を受け、その後、長期にわたって寛解を維持している患者様の血液の中には白血病細胞に対する抗体ができることが知られています。そこで患者様の抗体を作る B リンパ球を末梢血からいただき、B リンパ球の中に保持、発現されている抗体遺伝子から抗体ライブラリーを作成します。そしてその中から抗白血病抗体を選別し単離します。これらの抗体群を用いて白血病の診断や治療に応用し、今後の白血病患者様の横が以前等に貢献したいと考えています。

- 本学の実施体制

【実施責任者】

宮崎大学フロンティア科学総合研究センタープロジェクト研究部門・特別教授 森下和広

- 本学以外の参加施設の名称と施設責任者の氏名

東京大学医科学研究所附属病院（特任教授：高橋 聡）

- プロジェクト全体の研究代表者の氏名・所属

宮崎大学フロンティア科学総合研究センタープロジェクト研究部門・特別教授（森下和広）

2. 目的

急性白血病は、近年の化学療法の発達で、約 8 割の患者が寛解状態になりますが、65 歳以下の急性骨髄性白血病の患者様の 5 年生存率は約 40%、急性リンパ球性白血病では約 30%であり、予後不良で治療困難な患者様が多いことが知られています。治療法として抗がん剤を使う化学療法が一般的に使われていますが、それに加えて現在ではドナー献血者から骨髄細胞をいただき、患者様に輸注する、同種造血幹細胞移植(HSCT)、いわゆる骨髄移植が行われており、より治療成績が良いことが知られています。この同種造血幹細胞移植はドナー献血者の有する免疫細胞が患者様の身体に残っている白血病細胞を攻撃することが知られており、一種の免疫療法とも言われます。これを Graft versus leukemia (GVL)効果と言われますが、同時に患者様の他の組織を攻撃する Graft versus host disease (GVHD)の一形態として起こる、いわゆる免疫反応に当たります。GVHD は色々なレベルで、患者様の 25-50%に出現することがわかっており、皮膚炎や腸炎などの症状を引き起こすため、各種免疫抑制方法を用いて、GVHD を抑えつつ、GVL 効果を残す方法が考えられています。この GVL 効果は一般的にはドナー T リンパ球が細胞性免疫として、移植後に患者様の体内に残存した微量の白血病細胞を認識し、NK 細胞などを活性化して排除することが知られています。これに加えまして近年ドナーの B リンパ球が活性化され、抗白血病抗体が患者様の体内に出現していることがわかってきました。慢性骨髄性白血病や急性骨髄性白血病の患者様で

作成日

2023年12月11日 第1版作成

同種造血幹細胞移植を行い長期に寛解状態を保っている患者様の末梢血から B リンパ球を取り出し、そこで発現している抗体遺伝子 RNA を PCR という方法で増幅し、バクテリオファージという細菌の中で増殖できるウイルスの遺伝子の中に挿入しライブラリーと言って多数の抗体遺伝子を導入します。それによりほぼすべての遺伝子をカバーできる数まで増やします。抗体はバクテリオファージの細胞外に出るように設計されているため、抗白血病抗体を持つバクテリオファージは白血病細胞もしくは白血病細胞特異的な細胞外タンパク質と混ぜることで白血病細胞や抗原に結合します。そうやって結合する抗体を何度も繰り返し選別することで、白血病細胞を認識する特異的な抗体を単離することができます。これまでの知見で、これら抗白血病抗体は患者様の白血病細胞ばかりでなく、他の患者様の白血病細胞にも反応できる抗体であることが知られていることから新たな治療法の開発として有望な方法であることがわかりました。我々はこのバクテリオファージを用いた抗体ライブラリーの作製技術や抗体単離法を新たに開発し特許を取得しております。これら新しい方法を用いて新しい抗体を単離し、今後の白血病の患者様の新たな治療法を開発し、予後の改善につながる研究として重要だと考えており患者様のご協力をお願いしたいと思っております。さらに、この研究は、白血病に対する抗体治療に関連する新しい知識を得ることも目的とします。

3. 研究実施予定期間

この研究は、研究機関の長の許可後から 2030 年 3 月まで行われます。

4. 対象者

2020 年 4 月以降 2028 年 3 月までに東京大学医科学研究所附属病院に入院され、造血幹細胞移植の治療を受けられた方が対象となります。

5. 方法

上記対象となる方のカルテ情報から、骨髄や末梢血の検査結果、GVHD 所見等を利用させていただき、これらの情報をもとに末梢血中の抗白血病抗体を解析し、抗白血病抗体の単離、並びにその有用性を検討します。

まず、東京大学医科学研究所附属病院で MDS を含む急性白血病患者様で同種造血幹細胞移植を受け、半年以上の寛解を保っておられる患者様からの保存血清、ならびに倫理委員会承認後に新たに採取された血清を用いて、血中抗体を用いた白血病細胞の蛍光染色 (フロ・サイトメトリー) や血中抗白血病抗体の抗体価の測定等を行います。40 名の患者様の中で高い白血病抗体価を有する患者様を数名選び、その中から少なくとも 3 名ずつの患者様から、60ml のヘパリン加末梢血を採取します。採取血液から遠心法で末梢血単核球分画を採取、RNA を分離します。分離された RNA を用いてヒト IgG 抗体遺伝子群のプライマー群を用いて IgG 遺伝子群を網羅的に増幅します。増幅された遺伝子群をバクテリオファージの遺伝子プラスミドに挿入し、そのバクテリオファージを大腸菌に感染させて、 10^9 以上を網羅するライブラリーを作成します。このバクテリオファージライブラリーに対して、既知の抗白血病抗原もしくは株化された白血病細胞に対して混合し、抗原ないしは白血病細胞に結合した抗体バクテリオファージを選別、これを数回繰り返すことで結合したファージを濃縮します。濃縮された抗体クローンの抗原や白血病細胞との結合能、抗体配列の解析、新規白血病抗原の同定、抗体の有する白血病障害活性の解析等を通じて、治療用抗体として適切な抗体クローンを選別します。

- 本学における試料・情報の管理責任者 宮崎大学フロンティア科学総合研究センタープロジェクト研究部門・特別教授 森下和広

本研究で利用する試料・情報の内容：血液・検査データ・診療録 など

- 他機関から当該試料・情報の提供を受ける
 - 当該提供先（あるいは提供元）施設の名称 東京大学医科学研究所附属病院
 - 当該施設の責任者の氏名 高橋聡特任教授
 - 提供する（あるいは提供を受ける）試料・情報の種類 MDS を含む急性白血病患者で骨髄移植を受け半年以上の寛解を保っている患者様の血清、及び末梢血リンパ球を使用する。情報として患者様の血液・検査データ・診療録を使用する。