平成19年　3月　2日

氏名　　十河　孝浩　　印

２１世紀ＣＯＥプログラム

拠点：大学院工学系研究科
応用化学専攻、化学システム工学専攻、
化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

平成１８年度リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏名	そごう　たかひろ 十河　孝浩	生年月日
所属機関名	東京大学大学院　工学系研究科 化学生命工学専攻　長棟研究室	
所在地	東京都文京区本郷７－３－１　工学部５号館	
申請時点での学年	博士課程２年	
研究題目	遺伝子導入Ｔ細胞の選択的増幅によるがん治療法の開発	
指導教員の所属・氏名	東京大学大学院　工学系研究科　化学生命工学専攻 長棟　輝行	

氏　　名　十河　孝浩

I　研究の成果　（1000 字程度）

（図表も含めて分かりやすく記入のこと）

近年、T 細胞をターゲットとしたがん遺伝子治療が多く研究されているが、いまだに十分な効果は得られていない。その原因として、遺伝子導入 T 細胞の生体内での生存と活性化の維持が難しいことが考えられる。そこで本研究では、遺伝子導入 T 細胞の選択的な増殖、活性化を生体内で長期間維持することによって、効果的ながん遺伝子治療法を開発することを目的としている。

これまでの研究では、インターロイキン 2（IL-2）と IL-2 受容体（IL-2R）との結合によって伝達される T 細胞の増殖シグナルを、抗原-抗体反応によって代替することのできる抗体-IL-2R キメラ（**図 1**）を作製して IL-2 依存性マウス T 細胞株の CTLL-2 に導入した。作製したキメラ IL-2R は、抗ニワトリ卵白リゾチーム（HEL）抗体、または抗フルオレセイン（FL）抗体の可変領域を持っているため、抗原である HEL あるいは FL 標識 BSA を培地に添加すると、遺伝子導入細胞はそれらの抗原とキメラ IL-2R を介して結合することで増殖シグナルを伝達でき、IL-2 非依存的に遺伝子導入 CTLL-2 のみが増幅された。HEL 選択後の細胞は、CT/HβLγ、CT/HγLβ と略称し、FL 選択後の細胞は CT/SβSγ と略称する。

今年度の成果としては、選択された細胞表面に実際にキメラ IL-2R が発現しており、細胞がそのレセプターを介した増殖シグナルによって増殖しているということを証明した。まず、抗体 V_L 鎖に結合する Protein L で細胞を標識することにより、細胞表面に発現したキメラ IL-2R を、フローサイトメトリーを用いて検出した（**図 2**）。選択後の細胞のみが Protein L で標識されており、キメラ IL-2R が細胞膜表面に発現していることが確認された。また、抗原を加えて培養した場合に、選択後の細胞でのみ IL-2R の下流のシグナル伝達分子である、STAT3、STAT5、ERK、Akt が活性化されていたことから、実際にキメラ IL-2R が抗原に応答して T 細胞の増殖シグナルを伝達することで、遺伝子導入細胞が選択的に増殖したことが証明された（data not shown）。

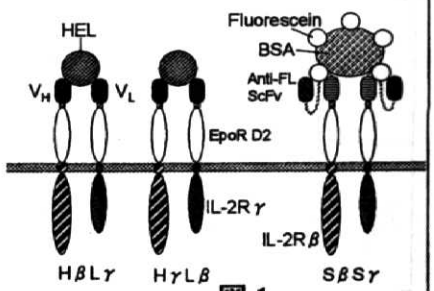

図 1

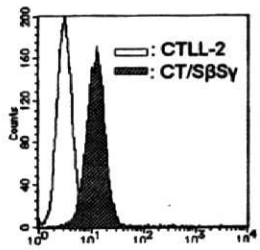

図 2

今後は、このキメラ IL-2R をマウスの primary T 細胞に導入することで、正常 T 細胞においても遺伝子導入細胞の選択的増幅が可能かどうか検証を行い、さらに in vivo における細胞の増幅についても検討する。また、現在はがん細胞表面に発現するがん抗原である、ErbB-2 に対して応答可能なキメラ IL-2R の作製を続けており、がん抗原を直接認識してがん細胞周囲において T 細胞の増殖、活性化を制御する系の構築を行っている。

氏　　名　十河　孝浩

Ⅱ（1）　学術雑誌等に発表した論文Ａ（掲載を決定されたものを含む.）

共著の場合、申請者の役割を記載すること.

（著者、題名、掲載誌名、年月、巻号、頁を記入）

○Masahiro Kawahara; Toshiaki Inoue; Xianying Ren; Takahiro Sogo; Hidetoshi Yamada; Motonobu Katoh; Hiroshi Ueda; Mitsuo Oshimura; Teruyuki Nagamune

Antigen-mediated growth control of hybridoma cells via a human artificial chromosome

Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, Volume 1770, Issue 2, February 2007, Pages 206-212

実験の一部を担当

氏　　名　十河　孝浩

Ⅱ（2）学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文
（共同研究者（全員の氏名）、題名、発表した学会名、場所、年月を記載）

○十河孝浩、河原正浩、上田宏、長棟輝行
キメラ IL-2R を用いた遺伝子導入 T 細胞の選択的増幅法の開発
化学工学会室蘭大会、室蘭、2006 年 8 月

○十河孝浩、河原正浩、上田宏、長棟輝行
がん治療を目指したキメラ IL-2R 導入 T 細胞の選択的増幅法の開発
化学工学会第 38 回秋季大会、福岡、 2006 年 9 月

○Takahiro Sogo, Masahiro Kawahara, Hiroshi Ueda, Teruyuki Nagamune
Selective expansion of genetically modified T cells using a chimeric IL-2 receptor for cancer therapy, JAACT 2006, Kyoto, Japan, 2006 October

○十河孝浩、河原正浩、上田宏、長棟輝行
がん治療を目指したキメラIL-2R導入T細胞の選択的増幅法の開発
生命科学ネットワークシンポジウム、東京、2006 年 11 月

○十河孝浩、河原正浩、上田宏、長棟輝行
キメラ IL-2 受容体導入 T 細胞の選択的増幅によるがん治療法開発
創薬工学シンポジウム、東京、2006 年 12 月

○Takahiro Sogo, Masahiro Kawahara, Hiroshi Ueda, Teruyuki Nagamune
Selective Expansion of Genetically Modified T Cells Using a Chimeric IL-2 Receptor for Cancer Therapy
NANOBIO-TOKYO 2006, Tokyo, 2006 December