

## The Antigen ASB4 on Cancer Stem Cells Serves as a Target for CTL Immunotherapy of Colorectal Cancer

Cancer Immunol Res. 2018 Jan 25. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0518.

Miyamoto S, Kochin V, Kanaseki T, Hongo A, Tokita S, Kikuchi Y, Takaya A, Hirohashi Y, Tsukahara T, Terui T, Ishitani K, Hata F, Takemasa I, Miyazaki A, Hiratsuka H, Sato N, Torigoe T.

**要旨** 網羅的な HLA リガンドーム解析により、がん幹細胞 (cancer stem cell, CSC) に特異的な ASB4 由来のペプチド IV9 を同定し、CSC を特異的に傷害可能な CTL 免疫療法となることを示した。更に CSC を標的とした CTL 免疫療法が再発予防として有用であることを明らかにした。

### 1. がん幹細胞

腫瘍を形成する細胞集団は必ずしも均一ではなくヘテロな集団であり、そのなかで、自己再生能と造腫瘍能および分化能を有するごく一部の細胞集団は CSC と呼ばれ化学療法や放射線治療に対し抵抗性を獲得することが知られている<sup>1-4)</sup>。

CSC は長期的な患者予後を左右する細胞成分であり、同時に優先すべき治療標的と考えられる。CSC を免疫応答の標的へと導くことで、既存治療の効果を補い再発・転移の防止へとつながる治療法の確立が期待できると考え、CSC を標的とした新規抗原の開発を行った。

### 2. CSC の分離と HLA-A24 リガンドーム解析

CSC 特異的なペプチドを同定するため、まず CSC、non-CSC の分離を行った。大腸がん細胞株 SW480 を Hoechst 染色に基づいて Flow cytometer により解析・抽出し、CSC としての特徴を持つ SW480-SP 細胞株と、non-CSC としての特徴を持つ SW480-MP 細胞株を樹立した<sup>5)</sup>。

私たちの研究室で以前に報告した網羅的な HLA-A24 リガンドーム解析により<sup>6)</sup>、両者に提示されているペプチド群を抽出、分析した結果、SW480-SP 特異的なものとして ASB4 遺伝子由来の IV9 ペプチドを同定した (図 A)。

### 3. ASB4 遺伝子

ASB4 遺伝子は成人および胎児の正常組織では発現しておらず、大腸がん、肺がん、腎がん、肝がんなどのがん細胞のみに発現を認め、大腸がん組織においては 29%での発現を確認した。また大腸がん細胞株に

おいて、幹細胞成分を濃縮させた sphere 培養において ASB4 遺伝子の発現量の増加を認めた。

### 4. IV9 ペプチドによる特異的 CTL の誘導および抗腫瘍効果の確認

IV9 合成ペプチドを用いて HLA-A24 陽性の大腸がん患者および正常人の末梢 PBMC を刺激したところ、両者においてテトラマー陽性 CTL が誘導でき、誘導した CTL よりクローンの樹立に成功した。CTL クローンは SW480-SP を特異的に認識し傷害するが、SW480-MP は認識しなかった。さらに免疫不全マウスに SW480 細胞を移植したモデルに CTL クローンを静注すると有意に腫瘍形成を防ぐことができた。

### 5. がん幹細胞を標的とする免疫療法の有用性

移植された腫瘍モデルは、少数の CSC と多数の non-CSC からなることを考慮すると、CSC 成分を排除することが、腫瘍形成を制御するのに必要かつ十分な条件であり、CTL 免疫療法の治療・予防戦略において、CSC を標的とするものの有効性を示唆する結果となり、CSC 特異抗原 ASB4 は結腸直腸癌に対する免疫療法における治療標的として有用であることを証明する結果となった。

### 6. 参考文献

- 1) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674.
- 2) Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755-768.
- 3) Lobo NA, Shimono Y, Qian D, Clarke MF. The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 675-699.

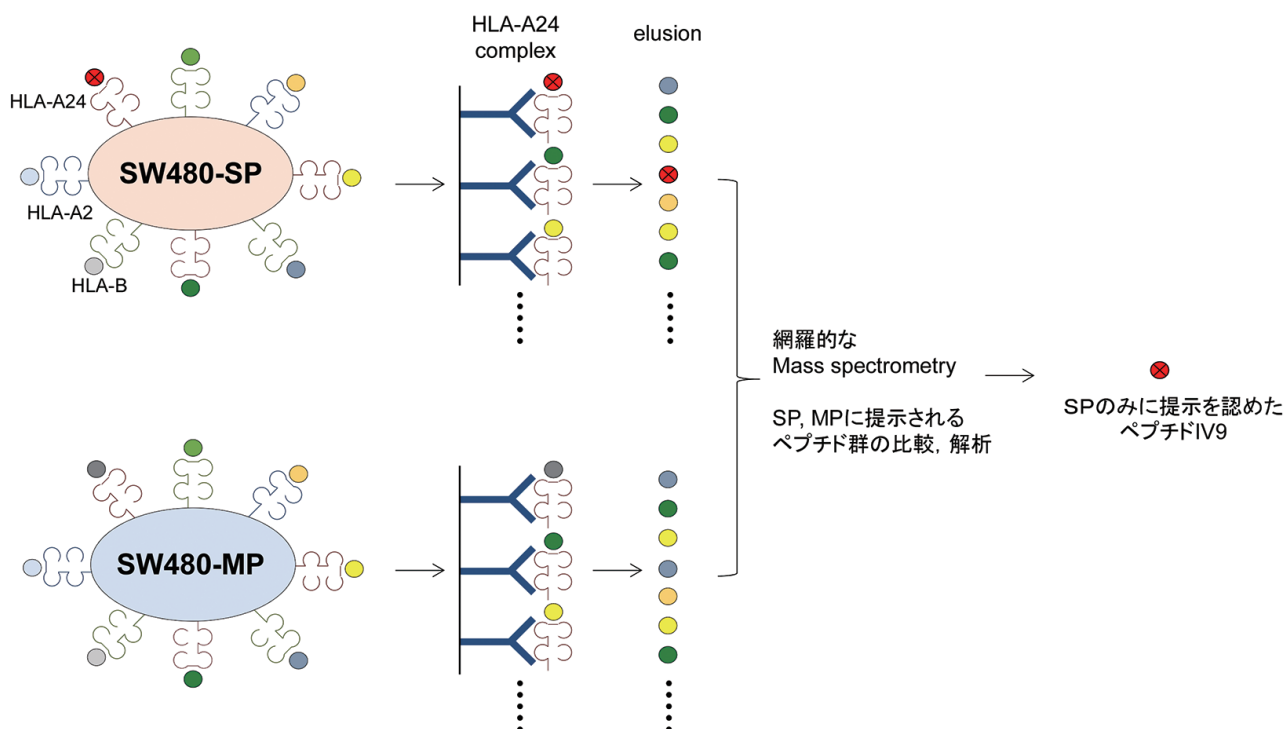


図 A HLA-A24 リガンドーム解析の模式図. SW480-SP, SW480-MP 両者の HLA-A24 に提示されるペプチド群を抽出, 網羅的な Mass spectrometry による比較, 解析を行い, SW480-SP のみに提示されるペプチドとして IV9 を同定した.

- 4) Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med* 2011; 17: 313-319.
- 5) Takaya A, Hirohashi Y, Murai A, Morita R, Saijo H, Yamamoto E, Kubo T, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Tsukahara T, Tamura Y, Takemasa I, Kondo T, Sato N, Torigoe T. Establishment and Analysis of Cancer Stem-Like and Non-Cancer Stem-Like Clone Cells from the Human Colon Cancer Cell Line SW480. *PLoS One* 2016; 11: e0158903, doi: 10.1371/journal.pone.0158903.
- 6) Kochin V, Kanaseki T, Tokita S, Miyamoto S, Shionoya Y, Kikuchi Y, Morooka D, Hirohashi Y, Tsukahara T, Watanabe K, Toji S, Kokai Y, Sato N, Torigoe T. HLA-A24 ligandome

analysis of colon and lung cancer cells identifies a novel cancer-testis antigen and a neoantigen that elicits specific and strong CTL responses. *Oncoimmunology* 2017; 16: e1293214. doi: 10.1080/2162402X.2017.1293214.

#### Sho Miyamoto

略歴

2012年 鹿児島大学歯学部卒業

2013年 札幌医科大学医学部口腔外科学講座入局

2018年 札幌医科大学大学院修了