

非依存性 Mg^{2+} 汲み出し機構の存在が示唆された。

P3-34.

Molecular imaging of TCR and CAR microclusters

(免疫学)

○町山 裕亮、矢那瀬紀子、若松 英
秦 喜久美、古畑 昌枝、豊田 博子
横須賀 忠

(Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine)

Maksim Mamokin, Malcolm K Brenner

Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T cell therapy is certainly one of the recent remarkable advantages in tumor immunotherapy. Various CARs, such as human CD19 or CD5, have been proposed and some were already applied for clinical use in the United States. In comparison with its worthwhile evaluation, little is known about the molecular mechanisms how CAR introduces the activation signaling by T cells to kill the target cells and to develop into effector/memory CAR-T cells. To address these issues, we newly established CAR imaging system by the combination of single molecule-based total internal reflection fluorescence microscopy (TIRFM) and hCD19- or hCD5-expressing lipid bilayers. We previously showed that hCD19-CAR formed clusters, named CAR microcluster, upon CD19 stimulation, and the microclusters serve as a signalosomes in CAR-T cell activation. In this study, we examined whether there are difference in hCD19-CAR-T and hCD5-CAR-T cells. We assumed that the difference between the CARs are attributed to the affinity to the ligand, the distance of cell-cell interface or the localization of co-stimulatory molecules. Sensitivity of hCD5-CAR-T to the ligand was much higher than that of hCD19-CAR. Immunecheckpoint molecule PD-1 colocalized with hCD19-CAR but not hCD5-CAR when CAR-T cells activated with the same molecular density of the each ligands. These results will further develop more efficient CAR-T cells and may lead to the next generation of immunotherapy, especially the combination of immunecheckpoint therapy.

P3-35.

サリドマイド催奇性の解明

(ケミカルバイオロジー講座)

○朝妻 知子、伊藤 拓水、山本 淳一
清水 誠之、佐藤 智美、浅川 和秀
半田 宏

1950年代に鎮静剤として開発されたサリドマイドは、妊娠中の女性が服用すると四肢や耳などに催奇形性が見られることから60年代前半には市場からの撤退を余儀なくされたが、現在では多発性骨髄腫への治療薬として再評価を受けている。サリドマイドの分子機構は長年にわたり不明であったが2010年に我々のグループにより世界に先駆けてサリドマイド催奇形性の主要な標的因子であるセレブロン (Cereblon, CRBN) が発見され、その理解は大幅に進むに至った (Science, 2010)。そして、我々や海外の研究グループにより、CRBNがサリドマイドだけでなく、グルタルイミド骨格を共通として持つ誘導体である免疫調節薬 (IMiDs) にも結合することが明らかとなり、またCRBNが薬剤依存的に基質認識を変えるユビキチンリガーゼであることも示されてきた。最近では、我々と米国セルジーン社により、サリドマイド誘導体 CC-885 が、CRBNに結合すると翻訳終結因子 GSPT1 を分解し、急性白血病への治療効果を示すことなども報告している (Nature, 2016)。CRBNの基本的な機能は判明しつつあるが、それでも催奇形性を担う基質については中々発見されず、国内外の研究者らによる苦闘が続いていた。今回、我々はイタリアの・ミラノ大学のグループと共同で、四肢形成に必須であることで知られる p53 ファミリーに属する転写因子 p63 が、サリドマイドによる耳や四肢の催奇形性に関わる CRBN の新規の基質であることを明らかにした (Nat. Chem. Biol., 15, 1077-1084, 2019)。本発表ではその詳細を報告する。