

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	細川 晃平
研究機関名	金沢大学附属病院
所属部署名	血液内科
役職名	講師
研究課題名	骨髄不全の分子基盤の解明と臨床応用
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

**研究成果の概要**

本研究では、再生不良性貧血(AA)において自己抗原の提示に重要と考えられている HLA-B4002 に着目し、その結合ペプチドを手がかりに自己抗原を試みている。これまでに、特定の TCR を導入した TCR トランスフェクタントが HLA-B4002 陽性 K562 細胞に特異的な反応を示すことを確認している。

現在、CRISPR ライブラリ導入 B4002-K562 細胞と TCR 導入エフェクター細胞を共培養し、TCR 依存的な細胞傷害を指標にスクリーニングを進行中である。初期は健常人由来 TCR トランスフェクタントを用いていたが、長期培養が困難であったため、TCR 導入 NK 細胞株に切り替え、細胞障害活性を確認しながらスクリーニングを継続中である。発現クローニング法では、HLA-B4002 陽性人工抗原提示細胞に K562 由来 cDNA ライブラリを導入し、TCR 応答を評価したが再現性に乏しく、cDNA ライブラリを再構築して再検証を行っている。質量分析を用いたペプチド同定では、HLA クラス I 分子に結合するペプチドの中から造血幹細胞由来の候補を抽出し、CRISPR に対応遺伝子をノックアウトした標的細胞において TCR トランスフェクタントの反応性の低下を確認した。さらに、ルシフェラーゼアッセイによる新たな評価系や、HLA テトラマーを用いた自己抗原特異的 T 細胞の検出による検証も進行中である。