慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	キメラ自己抗原受容体システムによる自己反応性B細胞除去法の開発
Sub Title	Depletion of autoreactive B cells through chimeric autoantigen receptor system
Author	籠谷, 勇紀(Kagoya, Yuki)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2025
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では、自己免疫性疾患に対する安全性、有効性に優れた免疫細胞療法として、自己抗体産生細胞B細胞を特異的に標的とするキメラ自己抗原受容体（chimeric autoantigen receptor：CAAR）導入T細胞の新規開発を目指した。CAARは病態に関わる自己抗原を細胞外ドメインとして発現させ、これにT細胞を活性化させるための細胞内シグナルドメインを配置することで、自己反応性B細胞受容体を有するB細胞を特異的に認識・攻撃する。本研究では、自己抗体産生B細胞の病的意義が確立されているANCA関連血管炎をまず標的として、新規デザインによるCAAR-T細胞療法開発を目指した。 同疾患で特徴的に自己抗体が産生されるMyeloperoxidase (MPO)、Proteinase 3 (PR3)を細胞外ドメインとしてT細胞に発現させた上で、細胞内ドメインに従来のキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR)で用いられるCD28、CD3zの細胞質ドメインを配置したが、同抗原に対する抗体を発現させた標的細胞との共培養ではT細胞の活性化が得られなかった。通常CARで用いられる一本鎖抗体と比較して細胞外ドメインが大きいため、十分なCAAR分子の集積が起こらなった可能性が示唆された。 そこで、標的B細胞の自己抗体認識と、細胞傷害作用の誘導を別々の分子に担わせる方法を探索した。この方法の有効性を探索する目的で、まずはCD19を標的とする一本鎖抗体を細胞表面に発現させた上で、種々の細胞傷害分子をこれとは別にT細胞表面に発現させた。CD19陽性標的細胞と同T細胞を共培養したところ、細胞傷害分子Aを搭載した際に標的細胞に対する細胞傷害活性が確認された。本方法の有効性を示唆する知見であり、今後自己反応性B細胞受容体発現細胞に対して細胞傷害活性を誘導する分子設計に着手する。 In this study, we aimed to develop a novel chimeric autoantigen receptor (CAAR)-T cell therapy that specifically targets autoantibody-producing B cells as a safe and effective immunotherapy for autoimmune diseases. The CAAR is designed to express a disease-associated autoantigen as its extracellular domain, while incorporating intracellular signaling domains that activate T cells. This enables CAAR-T cells to specifically recognize and eliminate B cells expressing autoreactive B cell receptors. For this study, we focused on ANCA-associated vasculitis, a disease in which the pathological significance of autoantibody-producing B cells is well established, as the initial target for the development of CAAR-T cell therapy. We engineered T cells to express myeloperoxidase (MPO) and proteinase 3 (PR3) as extracellular domains. These molecules are autoantigens characteristically targeted by autoantibodies in ANCA vasculitis. We then incorporated CD28 and CD3z intracellular signaling domains, which are typically used in chimeric antigen receptor (CAR)-T cells. However, co-culture experiments with target cells expressing antibodies against these autoantigens failed to induce T cell activation. This result suggests that, compared to conventional single-chain antibody-based CARs, the larger extracellular domain of CAAR may have hindered sufficient clustering of the CAAR molecule required for effective signaling. To overcome this limitation, we explored an alternative strategy in which autoantibody recognition and cytotoxic function are induced by separate molecular components. As a proof of concept, we first engineered T cells to express a single-chain antibody targeting CD19 on the cell surface. At the same time, we separately expressed various cytotoxic molecules on the T cells. When these T cells were co-cultured with CD19-positive target cells, cytotoxic activity against the target cells was observed when cytotoxic molecule A was introduced. This finding suggests the potential efficacy of this approach. In the future study, we will design molecular constructs that induce specific cytotoxic activity against cells expressing autoreactive B-cell receptors.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20240051-0037

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2025年4月2日

2024年度　福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部附属先端医科学研究所	職名	教授	補助額	1,500千円
	氏名	籠谷 勇紀	氏名（英語）	Yuki Kagoya		

研究課題（日本語）

キメラ自己抗原受容体システムによる自己反応性B細胞除去法の開発

研究課題（英訳）

Depletion of autoreactive B cells through chimeric autoantigen receptor system

研究組織

氏　　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
竹下　勝 （Masaru Takeshita）	慶應義塾大学医学部・内科学（リウマチ・膠原病）・専任講師

１．研究成果実績の概要

本研究では、自己免疫性疾患に対する安全性、有効性に優れた免疫細胞療法として、自己抗体産生細胞B細胞を特異的に標的とするキメラ自己抗原受容体（chimeric autoantigen receptor：CAAR）導入T細胞の新規開発を目指した。CAARは病態に関わる自己抗原を細胞外ドメインとして発現させ、これにT細胞を活性化させるための細胞内シグナルドメインを配置することで、自己反応性B細胞受容体を有するB細胞を特異的に認識・攻撃する。本研究では、自己抗体産生B細胞の病的意義が確立されているANCA関連血管炎をまず標的として、新規デザインによるCAAR-T細胞療法開発を目指した。

同疾患で特徴的に自己抗体が産生されるMyeloperoxidase (MPO)、Proteinase 3 (PR3)を細胞外ドメインとしてT細胞に発現させた上で、細胞内ドメインに従来のキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR)で用いられるCD28、CD3zの細胞質ドメインを配置したが、同抗原に対する抗体を発現させた標的細胞との共培養ではT細胞の活性化が得られなかった。通常CARで用いられる一本鎖抗体と比較して細胞外ドメインが大きいため、十分なCAAR分子の集積が起こらなった可能性が示唆された。

そこで、標的B細胞の自己抗体認識と、細胞傷害作用の誘導を別々の分子に担わせる方法を探索した。この方法の有効性を探索する目的で、まずはCD19を標的とする一本鎖抗体を細胞表面に発現させた上で、種々の細胞傷害分子をこれとは別にT細胞表面に発現させた。CD19陽性標的細胞と同T細胞を共培養したところ、細胞傷害分子Aを搭載した際に標的細胞に対する細胞傷害活性が確認された。本方法の有効性を示唆する知見であり、今後自己反応性B細胞受容体発現細胞に対して細胞傷害活性を誘導する分子設計に着手する。

２．研究成果実績の概要（英訳）

In this study, we aimed to develop a novel chimeric autoantigen receptor (CAAR)-T cell therapy that specifically targets autoantibody-producing B cells as a safe and effective immunotherapy for autoimmune diseases. The CAAR is designed to express a disease-associated autoantigen as its extracellular domain, while incorporating intracellular signaling domains that activate T cells. This enables CAAR-T cells to specifically recognize and eliminate B cells expressing autoreactive B cell receptors.

For this study, we focused on ANCA-associated vasculitis, a disease in which the pathological significance of autoantibody-producing B cells is well established, as the initial target for the development of CAAR-T cell therapy. We engineered T cells to express myeloperoxidase (MPO) and proteinase 3 (PR3) as extracellular domains. These molecules are autoantigens characteristically targeted by autoantibodies in ANCA vasculitis. We then incorporated CD28 and CD3z intracellular signaling domains, which are typically used in chimeric antigen receptor (CAR)-T cells. However, co-culture experiments with target cells expressing antibodies against these autoantigens failed to induce T cell activation. This result suggests that, compared to conventional single-chain antibody-based CARs, the larger extracellular domain of CAAR may have hindered sufficient clustering of the CAAR molecule required for effective signaling.

To overcome this limitation, we explored an alternative strategy in which autoantibody recognition and cytotoxic function are induced by separate molecular components. As a proof of concept, we first engineered T cells to express a single-chain antibody targeting CD19 on the cell surface. At the same time, we separately expressed various cytotoxic molecules on the T cells. When these T cells were co-cultured with CD19-positive target cells, cytotoxic activity against the target cells was observed when cytotoxic molecule A was introduced. This finding suggests the potential efficacy of this approach. In the future study, we will design molecular constructs that induce specific cytotoxic activity against cells expressing autoreactive B-cell receptors.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）