

論文内容の要旨

申請者氏名 後藤 正志

近年、腫瘍細胞特異的に傷害活性を示す HLA 拘束性 CD8⁺ 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導して腫瘍を排除する癌免疫療法が注目されている。腫瘍組織に浸潤している腫瘍特異的 CD8⁺ CTL は、腫瘍細胞上に提示されている腫瘍抗原ペプチド-HLA クラス I 複合体を特異的に認識することにより、腫瘍細胞を傷害する。このため、癌免疫療法剤を開発するには、HLA を発現する動物を利用して *in vivo* での腫瘍特異的 HLA 拘束性 CD8⁺ CTL の誘導活性を指標としながら製剤化研究する必要がある。また、癌免疫療法剤投与によるがん患者体内の腫瘍特異的 CD8⁺ CTL の誘導効果についてモニタリングすることは重要である。そこで本研究では、癌免疫療法剤評価システムの開発を目的として、HLA-A24 発現マウスと HLA-A24 テトラマーを作製した。

HLA-A24 発現マウスの作製では、HLA クラス I 分子とマウス CD8 分子との相互作用が低いことを考慮して、HLA-A2402 の α 3 領域以降をマウス MHC クラス I である H-2K^b の相当領域に置換したキメラ HLA を発現するマウス、HLA-A2402/K^b トランスジェニックマウスを作製した。また、マウス体内で誘導された特異的 CTL の細胞傷害活性について評価するために必要な標的細胞を樹立した。これまでに同定された複数のヒト腫瘍抗原ペプチドを免疫したところ、ペプチド特異的に細胞傷害作用を示す HLA 拘束性 CD8⁺ CTL の誘導が認められた。これより、当評価システムの有用性が明らかになった。更に、前立腺特異抗原 PSA より前立腺がん患者を対象とする臨床への応用が期待される HLA-A24 結合腫瘍抗原ペプチドを同定した。

HLA-A24 テトラマーの作製では、大腸菌における可溶性 HLA-A2402 タンパク発現量が極めて低いことに起因して、HLA-A24 テトラマーの作製は困難な状況にあったが、可溶性 HLA-A2402 の N 末端近傍アミノ酸をコードするコドンに宿主大腸菌にとって最適なコドンに改変することにより、可溶性 HLA-A2402 の大腸菌発現量は劇的に増強することを見出し、HLA-A24 テトラマーの作製が可能になった。作製した HLA-A24 テトラマーは、HLA-A2402/K^b トランスジェニックマウスに腫瘍抗原ペプチドの免疫によって誘導された CD8⁺ T 細胞および HLA-A24 陽性滑膜肉腫患者由来末梢血細胞より腫瘍抗原ペプチドで誘導された CD8⁺ T 細胞を特異的に検出した。

本研究で開発した癌免疫療法剤評価システムは、HLA-A24 陽性がん患者を対象とする癌免疫療法剤の開発において利用価値が高い。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 後藤 正志

癌は世界的なレベルで死亡要因の大きなウエートを占めており、その発生機構の解明、治療法の開発は基礎ならびに臨床の分野で重要な課題となっている。中でも、治療法に関しては、これまで主に外科的手術、抗がん剤投与、放射線療法などが用いられてきているが、延命率の向上、患者の QOL の改善を目指す観点から、新しいアプローチが求められている。

近年、腫瘍細胞特異的に傷害活性を示す HLA 拘束性 CD8⁺ 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導して腫瘍を排除する癌免疫療法が第四の治療法として注目されている。腫瘍特異的 CD8⁺ CTL は、腫瘍細胞上に提示されている腫瘍抗原ペプチド-HLA クラス I 複合体を特異的に認識することにより、腫瘍細胞を傷害する。従って、癌免疫療法剤を開発するには、腫瘍特異的 HLA 拘束性 CD8⁺ CTL の誘導活性を指標としながら製剤化を研究すること、投与によるがん患者体内の腫瘍特異的 CD8⁺ CTL の誘導効果についてモニタリングすることが重要である。そこで申請者は、癌免疫療法剤評価システムの開発を目的として、HLA-A24 発現マウスと HLA-A24 テトラマーを作製した。

まず、HLA-A2402 の α 3 領域以降をマウス MHC クラス I である H-2K^b の相当領域に置換した HLA-A2402/K^b トランスジェニックマウスを作製するとともに、特異的 CTL の細胞傷害活性について評価するために必要な標的細胞を樹立した。そこで、これまでに同定されている複数のヒト腫瘍抗原ペプチドを用いることにより、新評価システムの有用性を実証するとともに、前立腺がん患者を対象とする臨床への応用が期待される前立腺特異抗原 PSA より HLA-A24 結合腫瘍抗原ペプチドを同定した。さらに、HLA-A24 テトラマーの作製では、様々な工夫を加えることにより、目的を達成した。実際に、作製した HLA-A24 テトラマーが、HLA-A2402/K^b トランスジェニックマウスに腫瘍抗原ペプチドの免疫によって誘導された CD8⁺ T 細胞を特異的に検出できることを示した。

このように、実用的な観点からの評価と成果が求められている研究により確立された癌免疫療法剤評価システムは、HLA-A24 陽性がん患者を対象とする癌免疫療法剤の開発において利用価値が高いものと考えられる。

以上のように、本論文は、新しい癌免疫療法剤評価システムを開発するとともにその有用性を実証したもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。また、関連科目ならびに外国語に関する試問に関しても申請者の十分な学力が確認された。よって審査委員一同は、本論文が博士 (バイオサイエンス) の学位論文として価値あるものと認めた。