

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 高橋 正二郎

学 位 論 文 題 名

Survivin 2B がん関連抗原を用いた免疫療法のマウス評価系モデルに関する研究
(Studies on a mouse model for immunotherapy targeting cancer-associated antigen
survivin 2B)

【背景】

外来抗原はエンドサイトーシスで樹状細胞をはじめとした子応現提示細胞に貪食されたのちに MHC クラス II 分子に抗原提示されるが、部分的には TAP、プロテアソーム依存的に MHC クラス I 分子に抗原提示される。この経路はクロスプライミングと呼ばれ、抗腫瘍免疫において中心的な役割を担っている。TLR3 のリガンドとして知られる二重鎖 RNA アナログの polyI:C は、マウスの CD11c/CD8 α 陽性樹状細胞に作用して CD8 陽性 T 細胞のクロスプライミングを促進することが知られている。

腫瘍関連抗原を癌免疫療法の標的とする場合、その抗原は腫瘍細胞に高発現する一方で正常細胞には発現していないことが理想的である。Survivin (SVN) は抗原特異的な CTL を起動しうる腫瘍関連抗原で、ヒト SVN (HsSVN) はアポトーシスを阻害する役割を持った細胞質内の蛋白である。数種類あるスプライシングバリエントのうち HsSVN2B はエクソン 2 と 3 の間に 2B と呼ばれるエクソンが付加された形をとっている。HsSVN2B のペプチドである AYACNTSTL (2B キラーペプチド) は HLA-A*2402 拘束性に特異的 CD8 陽性 T 細胞を起動しうるペプチドである。担癌患者を対象としたアジュバント併用 2B キラーペプチドワクチンの試みもなされており、2B ペプチド特異的 CTL の起動が可能とされているが、いまだ必ずしも十分な治療効果には結びついていない。

本研究では SVN2B を標的とした癌免疫療法の確立に向けて、マウスモデルにおける polyI:C 併用下の SVN2B に対する免疫応答を評価した。

【目的】

Survivin 2B を標的としたがん免疫療法の確立に向けて、本研究ではマウス評価系モデルでの survivin 2B 投与時の免疫応答の検討を行うことを目的とした。

【方法】

MmSVN のエクソン 2 と 3 の間に HsSVN2B のエクソン 2B を挿入したキメラ蛋白 MmSVN2B を作製した。SVN2B の CTL エピトープである AYACNTSTL (以下 2B キラーペプチド) は HLA-A*2402 拘束性であるため、免疫応答の評価系には HLA-A*2402 トランスジェニックマウスを使用した。

HLA-A*2402 トランスジェニックマウスに MmSVN2B あるいは HsSVN2B を polyI:C 併用下に免疫源として投与し、抗原特異的な CD8 陽性細胞の起動を 2B キラーペプチド特異的テトラマー陽性細胞の増加の有無と 2B キラーペプチド特異的な IFN γ 産生の有無によって、CD4 陽性細胞の起動をヘルパーペプチド特異的な IFN γ 産生の有無によって評価した。また抗原特異的な抗体産生について ELISA 法を用いて評価した。

【結果】

HLA-A*2402 トランスジェニックマウスに対して polyI:C 併用下に MmSVN2B、HsSVN2B 蛋白を免疫した実験系において、2B キラーペプチド/HLA-A*2402 tetramer 陽性 CD8 陽性 T 細胞の増加は認められたものの、IFN γ 産生 CD8 陽性 T 細胞の有意な増加は認められなかった。一方、Hs/MmSVN2B53-57 で再刺激した際にヘルパーペプチド特異的に IFN γ を産生する CD4 陽性 T 細胞は検出され、抗原特異的 IgG 抗体の産生も認められた。

【考察】

今回我々の実験系においては抗原特異的な CD4 陽性 T 細胞の起動はできても、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の起動が十分にできなかった。原因として、抗原蛋白のプロセッシングが適切に行われていない可能性、2B ペプチドの抗原提示が十分になされていない可能性、2B ペプチド特異的 CTL が起動できていたとしても T 細胞の生存の持続が短縮している可能性、PD1 や CTLA4 などの共刺激分子のチェックポイント阻害因子が高い可能性などが考えられ、今後さらなる検討が必要と考えられた。

【結論】

1. HLA-A*2402 トランスジェニックマウスに対して polyI:C 併用下で MmSVN2B 蛋白を免疫すると、Hs/MmSVN53-67 に対する特異的 CD4 陽性 T 細胞が起動する。
2. HLA-A*2402 トランスジェニックマウスに対して polyI:C 併用下に MmSVN2B 蛋白、HsSVN2B 蛋白を免疫するとそれぞれに特異的な抗体産生が引き起こされるが、2B キラーペプチドに特異的な CD8 陽性 T 細胞は起動されない。