The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Humoral immune responses against Wilms' tumor gene WT1 product in patients with hematopoietic malignancies
Author(s)	Elisseeva, Olga Alexandrovna
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42611
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【31】

氏　　名	Elisseeva, Olga Alexandrovna（えりせーば，おりが あれきさんどろうな）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学 位 記 番 号	第　16038　号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Humoral immune responses against Wilms' tumor gene WT 1 product in patients with hematopoietic malignancies. 造血器悪性疾患患者におけるWilms' tumor遺伝子（WT 1）産物に対する液性免疫反応。
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　野村　大成 （副査） 教 授　網野　信行　　教 授　濱岡　利之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

Wilms' tumor遺伝子（WT 1）は白血病やMDSなどの造血器悪性疾患だけでなく種々の固形癌でも高発現しており、それらの疾患においてはWT 1はoncogenicな機能を有していると考えられている。我々のグループの研究によりWT 1を高発現しているヒトの腫瘍細胞に対する特異的な細胞傷害性T細胞の誘導可能な事、さらにマウスを用いた実験系ではWT 1は実際に生体で腫瘍拒絶抗原として機能する事が示されている。本研究の目的は、造血器悪性疾患患者におけるWT 1タンパクに対する液性免疫反応の存在を検証することである。

【方法】

1．インフォームドコンセントのもとに、46人の造血器悪性疾患患者（AML16人、ALL 7人、CML 7人、MDS16人）と43人の健常人から、末梢血単核球（PBMC）と血清を分離した。
2．PBMCのWT 1発現量を定量的にRT－PCR法により測定した。
3．血清中の抗WT 1抗体価を、抗原としてリコンビナントWT 1タンパクを用いて、ドットブロット法により定量的に測定した。
4．患者と健常人間で、血清中の抗WT 1抗体価に統計学的に有意差があるかどうかを検証した。

【結果】

1．42人の造血器悪性疾患患者（検索した患者の91.3%）のPBMCにWT 1の高発現を認めたが、43人の健常者のPBMCでWT 1の高発現を認めたものは1例もなかった。
2．80.1%の造血器悪性疾患患者の血清中に抗WT 1抗体を認め、そのうち、52.2%はIgM型、50.0%はIgG型、21.7%はIgM＋IgG型であった。健常人ではその20.9%の血清中に抗WT 1抗体を認め、そのうち16.2%はIgM型、4.7%はIgG型でIgM＋IgG型は見られなかった。
3．診断時と完全寛解到達後の抗WT 1抗体価を測定し得た4人の白血病患者においては、診断時ではWT 1高抗体価を示したが完全寛解到達後ではその抗体価はcut－off値未満に減少した。
4．MDS患者においてRAからRAEBやRAEB－tに進展するに伴って、患者血清中の抗WT 1抗体のIgMからIgGへのクラススイッチが認められた。

【結論】

1．WT 1 を高発現する白血病や MDS 患者において WT 1 タンパクに対する液性免疫反応（抗 WT 1 抗体）が検出された。

2．MDS 患者の病勢の進展に伴って、抗 WT 1 抗体のクラススイッチ（IgM から IgG）が認められた。

3．白血病や病勢の進んだ MDS 患者で IgG 型の抗 WT 1 抗体が多く検出されたことは、腫瘍量の増加に伴って WT 1 特異的ヘルパーT 細胞（クラススイッチを誘導）も活性化されている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

Wilms' tumor 遺伝子（WT 1）は白血病や MDS などの造血器悪性疾患や種々の固形癌でも高発現しており、それらの疾患においては WT 1 は oncogenic な機能を有していると考えられている。また、最近、WT 1 特異的な細胞障害性T 細胞（細胞性免疫）の誘導が可能であることも著者らが示した。著者は、本研究により、WT 1 を高発現している造血器悪性疾患患者において WT 1 タンパクに対する液性免疫反応が誘起されているかどうかを検証した。

その結果、1．造血器悪性疾患患者では健常人に比べて有意に多く、WT 1 抗体が認められ、頻度、抗体価ともに、特に IgG 型抗体においてその差がより顕著であること、2．完全寛解を持続している白血病患者では、初発時に認められた WT 1 抗体が検出感度以下に低下していたこと、3．MDS 患者で RA から RAEB－t へ病勢が進展するに従って、IgM 型優位から IgG 型優位に移行することなどが明らかにされた。また、1 および 3 より、腫瘍量の増加に伴う WT 1 抗原による強力かつ持続的な刺激は WT 1 特異的ヘルパーT 細胞を活性化し、WT 1 抗体の IgM から IgG へのクラススイッチを誘導している可能性も示唆された。

本研究により得られたこれらの新知見は、WT 1 発現腫瘍を持った患者における腫瘍免疫を考える上できわめて重要なものであり、博士（医学）の学位授与に値すると認める。