



Title	WT1ペプチド癌ワクチンに臨床応用できるHLA-A2拘束性のWT1 CTLエピトープの同定
Author(s)	李, 哲雨
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49049
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

氏名	李哲雨
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学位記番号	第21895号
学位授与年月日	平成20年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	WT1ペプチド癌ワクチンに臨床応用できるHLA-A2拘束性のWT1 CTLエピトープの同定
論文審査委員	(主査) 教授 杉山 治夫 (副査) 教授 岩谷 良則 教授 山本 容正

論文内容の要旨

【目的】 現在、我々は、HLA-A*2402（日本人の60%）をもつ癌患者を対象に、WT1遺伝子産物を標的としたWT1ペプチド癌ワクチンの臨床試験を実施し、その効果が認められつつある。HLA-A*0201とHLA-A*0206はHLA-A2の遺伝子型であり、それぞれ日本人の約20%と15%を占めている。HLA-A*0201拘束性のWT1CTLエピトープはすでに同定されているが、ワクチン効果の増強などを目的として新たなHLA-A*0201拘束性のWT1ペプチドの同定を行う。また、HLA-A*0206拘束性のWT1CTLエピトープの報告はないため、WT1ワクチンの適応拡大を目的としてその同定も行う。

【方法および結果】 HLA-A*0201結合予測プログラムから結合が高いと予測されたペプチドWT1₂₃₅を人工合成し、以下の実験に用いた。HLA-A*0201を有するドナーから末梢血単核球を分離し、in vitroで一回目はWT1₂₃₅をパルスしたDCで刺激した。二回目以後の刺激はWT1₂₃₅をパルスしたT2細胞を行った。このようにしてペプチド特異的CD8陽性T細胞の誘導を試みた。誘導されたCTLは、さまざまな腫瘍細胞を用いてその腫瘍細胞傷害活性を検証した。その結果、まずはWT1₂₃₅でペプチド特異的HLA-A*0201拘束性のCTLを誘導することが出来た。次にWT1₂₃₅が細胞内プロセッシング受けて腫瘍細胞表面に提示されているかどうかを検証したところペプチドの刺激により誘導されたCTLは内因性にWT1を発現している腫瘍細胞を傷害することができ、また、その反応はHLA-A*0201拘束性WT1特異的であることが示唆された。

HLA-A*0206に拘束性のWT1ペプチドの同定に関しては、CTL誘導をより効果的に行うために、刺激細胞は一回目は2day-DC、二回目以後はPBMCsを用いた。HLA-A*0201拘束性のペプチド特異的なCTLの解析と同様にさまざまな腫瘍細胞を用いて、腫瘍細胞傷害活性を検証した。WT1₁₈₇はHLA-A*0206拘束性にペプチド特異的なCTLを誘導でき、そのCTLはWT1発現腫瘍細胞に細胞傷害性を示すことが明らかになった。

【総括】 WT1₂₃₅はHLA-A*0201拘束性に、またWT1₁₈₇はHLA-A*0206拘束性にWT1特異的なCTLを誘導できることが明らかになった。これらのWT1CTLエピトープの同定はWT1ワクチンの効果の増強や適応拡大につながると考えられる。

論文審査の結果の要旨

現在、我々は、HLA-A*2402（日本人の 60%）をもつ癌患者を対象に、WT1 遺伝子産物を標的とした WT1 ペプチド癌ワクチンの臨床試験を実施し、その効果が認められつつある。HLA-A*0201 と HLA-A*0206 は HLA-A2 の遺伝子型であり、それぞれ日本人の約 20% と 15% を占めている。HLA-A*0201 拘束性の WT1CTL エピトープはすでに同定されているが、ワクチン効果の増強などを目的として新たな HLA-A*0201 拘束性の WT1 ペプチドの同定を行い、その結果、HLA-A*2402 拘束性の WT1₂₃₅ は HLA-A*0201 拘束性にも WT1 特異的 CTL を誘導できることを明らかにした。HLA-A*0206 拘束性の WT1CTL エピトープに関する報告はなく、WT1₁₈₇ が HLA-A*0206 拘束性に WT1 特異的 CTL を誘導できることをも明らかにした。

本研究により、WT1₂₃₅ および WT1₁₈₇ は、それぞれ、HLA-A*0201 および HLA-A*0206 を持つ患者に癌ワクチンとして応用できることが明らかとなり、これらの結果は WT1 ワクチンの効果の増強や適応拡大につながると考えられる。

以上の結果は、将来より有効な癌ワクチンの開発や適応患者の拡大に発展すると考えられ、医学的・社会的に大きく貢献できるものである。よって、本論文は、博士（保健学）を授与するに値すると認める。