The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma
Author(s)	前田, 優香
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59728
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

【70】

氏　　名	前田優香（まえだ ゆか）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　２５８９６　号
学位授与年月日	平成25年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学位論文名	Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma （がん・精巣抗原は成人T細胞白血病に対する免疫療法の新規抗原である）
論文審査委員	（主査） 教　授　坂口　志文 （副査） 教　授　金倉　　譲　　教　授　竹田　　潔

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

成人T細胞白血病(ATLL : Adult T-cell leukemia/lymphoma)は、HTLV-1(Human T-lymphotropic virus type 1)の感染によって引き起こされる血液悪性腫瘍である。HTLV-1感染者は世界で2000万人を超え、アフリカ、南アメリカ、カリブ海沿岸に多く、国内では九州、沖縄地方に多く分布している。HTLV-1感染者の約5%が50-60年の潜伏期間を経てATLLを発症する。ATLL細胞は化学療法に抵抗性で、急性型及びリンパ腫型ATLLでは平均生存期間が1年未満と非常に予後不良である。同種血液幹細胞移植が治癒を期待できる唯一の治療法であるが、発症が高齢であることなどにより適応例は限られている。近年抗CCR4抗体が再発または再燃CCR4陽性ATLLに承認され、免疫療法が新たな治療法として期待されているが、抗CCR4抗体単独治療では永続的な寛解を得ることはできない。そこで、ATLLに対するより効果的な免疫療法を確立するためATLLの特異的抗原検索を行い、これらの抗原に対する免疫反応を検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

9000個の抗原分子に対する抗体反応を一度に解析可能なタンパクアレイシステム(Seromics)を使用し、ATLL患者血清を用いて新規抗原を網羅的に探索した。その中でがん・精巣抗原(Cancer/testis antigen)であるMAGE(Melanoma associated antigen)ファミリー分子に対する抗体反応を同定した。そこで、ATLL患者検体(n=57)でがん・精巣抗原(11種)の発現をRT-PCR(Reverse transcription polymerase chain reaction)及び免疫組織染色法で検討したところ、NY-ESO-1(61.4%)、MAGE-A3(31.6%)、MAGE-A4(61.4%)と高頻度に発現が認められ、この3種のがん・精巣抗原のいずれかを発現していた症例は85%以上に昇った。またこれらの抗原に対する液性免疫反応をELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)を用いて定量的に検討したところ、NY-ESO-1に対する抗体反応が11.6%(5/43)の患者で認められた。抗原特異的$CD8^+$T細胞の誘導をMHC/ペプチドテトラマーを用いて解析したところ、ATLL患者検体でNY-ESO-1特異的$CD8^+$T細胞が誘導されていることが明らかとなった。さらにこれらの$CD8^+$T細胞は抗原特異的にサイトカインを産生し、自己のATLL細胞を直接攻撃可能であることを見出

した。

〔総　括(Conclusion)〕

ATLL細胞のがん・精巣抗原の発現はこれまで詳細に検討されてこなかった。今回、ATLL細胞が種々のがん・精巣抗原を発現しており、中でもNY-ESO-1に対して、細胞性・液性免疫応答がATLL患者で誘導されていることが明らかとなった。以上よりNY-ESO-1をはじめとするがん・精巣抗原がATLLの新規免疫療法の標的となり得ると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本学生は、極めて予後不良な疾患である成人T細胞白血病（ATL）にがん・精巣抗原が発現していることを世界で初めて見いだし、大阪大学病院にて開始された国内初のがんワクチンによるATLLの治療を行う臨床治験の基盤をつくった。ATLLは、human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) 感染後50年から60年という長い潜伏期間を経て発症に至るが、化学療法に対して強い抵抗性を示し、新規の治療法の開発が望まれている。がん・精巣抗原はがん細胞に特異的に発現しているため（正常組織では精巣にのみ発現しており精巣ではHLAの発現がないために免疫系の攻撃を受けない）、がんワクチン療法の理想的な標的分子であるといえる。現在までがん・精巣抗原は様々な癌腫で発現が報告されてきたが、血液疾患ではむしろ発現していないという報告がなされてきた。本学生は、今回の研究で9000個の蛋白に対する新規蛋白アレイシステムを用いて、世界で初めてATL患者でがん・精巣抗原に対する抗体が誘導されていることを見出した。事実、ATL患者(n =57)の末梢血もしくはリンパ節等の病変から、NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGE-A4といったがん・精巣抗原がRNAおよび蛋白レベルで発現していることを明らかにした。さらに重要な点は、ATLでのがん・精巣抗原の発現頻度は極めて高く(NY-ESO-1 61.4%、MAGE-A3 31.6%、MAGE-A4 61.4%)、いずれかの抗原発現しているATL患者が約86%にもなることが明らかになった。ELISA（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay）法によって10種類のがん・精巣抗原に対する液性免疫応答をより詳細に検討したところ、10%以上のATL患者(n =43)でNY-ESO-1に対する抗体反応が認められた。また、強い抗体が誘導されていたNY-ESO-1に対しては、ATL患者でNY-ESO-1に対する特異的なCD8陽性T細胞が誘導された。さらにこの誘導されたNY-ESO-1特異的CD8陽性T細胞は自己のATLL細胞を認識し、がん細胞への傷害性が認められるサイトカインを産生することも確認された。また、BMT(骨髄移植)後、寛解に至ったサンプルではNY-ESO-1タンパクに対する特異的なCD4陽性T細胞の反応も確認された。以上のことから、ATLLでがん・精巣抗原が有効な免疫療法の標的となり得ることが証明された。本研究は、未だに骨髄移植以外に治療法が確立していないATLに対する新たな免疫治療法を提案したものである。本研究が免疫学および血液腫瘍学に与えるインパクトは非常に大きいと共に、本学生の今後の研究の発展が期待されると推測され、博士（医学）の学位授与に値するものと考えられる。