

Title	HLA-DPB1*05:01-restricted WT1332-specific TCR-transduced CD4+ T lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells
Author(s)	林, 兪宏
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59772
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	林 兪 宏 (Yuhung Lin)
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25926 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 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	HLA-DPB1*05:01-restricted WT1 ₃₃₂ -specific TCR-transduced CD4 ⁺ T lymphocytes display a helper activity for WT1-specific CTL induction and a cytotoxicity against leukemia cells. (HLA-DPB1*0501 拘束性 WT1 ₃₃₂ 特異的 TCR を導入した CD4 ⁺ T 細胞は、CTL 誘導増強活性と白血病細胞傷害活性の二つの機能を有する。)
論文審査委員	(主査) 教授 熊ノ郷 淳 (副査) 教授 森井 英一 教授 金倉 謙

論文内容の要旨

〔目的(Purpose)〕

Wilms' tumor gene 1 (WT1) is overexpressed in various malignant neoplasms, and has been demonstrated as an attractive target for cancer immunotherapy. We previously reported the identification of a WT1 protein-derived, 16-mer helper peptide WT1₃₃₂ that could elicit Th1-type CD4⁺ T cell response and bind to multiple HLA class II molecules. In this study, we examined the feasibility of adoptive therapy for human leukemia in vitro by using CD4⁺ T cells that were transduced an HLA-DPB1*05:01-restricted, WT1₃₃₂-specific T cell receptor (TCR).

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

In this study, HLA-DPB1*05:01-restricted, WT1₃₃₂-specific TCR-transduced CD4⁺ T cells were successfully generated using lentiviral vector and exhibited strong proliferative response and Th1-type cytokine production in response to WT1₃₃₂ peptide, WT1 protein or WT1-expressing tumor cell lysate. Furthermore, the WT1₃₃₂-specific TCR-transduced CD4⁺ T cells lysed HLA-DPB1*05:01-positive, WT1-expressing human leukemia cells through granzyme B/perforin pathway. Furthermore, stimulation of peripheral blood mononuclear cells with both HLA-A*24:02-restricted CTL-epitope peptide (modified 9-mer WT1₂₃₅ peptide, WT1_{235m}) and WT1₃₃₂ helper peptide in the presence of WT1₃₃₂-specific TCR-transduced CD4⁺ T cells strikingly enhanced the induction of WT1_{235m}-specific CTLs.

〔総括(Conclusion)〕

TCR gene therapy using WT1₃₃₂-specific TCR should be a useful tool for cancer immunotherapy because the TCR-transduced CD4⁺ T cells elicited both a helper activity for the induction of WT1-specific CD8⁺ CTLs and a cytotoxic activity against tumor. Furthermore, combination TCR gene therapy of HLA class I-restricted, WT1-specific TCR and HLA class II-restricted, WT1₃₃₂-specific TCR is expected to be more efficient. In addition, WT1₃₃₂-specific *TCR* gene therapy should be also effective in combination with HLA class I-restricted WT1 peptide vaccine

論文審査の結果の要旨

Wilms' tumor protein 1 (WT1) は、ウィルムス腫瘍において高発現するがん関連遺伝子として同定され、その後の研究により、造血器腫瘍を含む様々な悪性腫瘍においても高発現していることが確認されている分子である。近年、がんを高発現しているがん関連遺伝子を標的とした治療法の開発に注目が集まっており、がん関連遺伝子で免疫することで抗原特異的な抗腫瘍免疫を誘導・活性化するがんワクチン療法が、がん治療の新たな選択肢として期待されている。これまでに標的となりうるがん関連遺伝子として多数の遺伝子が同定されているが、WT1はがんワクチンの標的としてとりわけ有望であると考えられる。

T細胞が抗原を認識する時に用いるT細胞受容体 (TCR) は、T細胞の分化、抗原特異性、機能発現、生存、増殖などにおいて重要な役割を担う分子であり、分化段階で遺伝子の再構築が生じることによりTCRの配列は各T細胞により異なる。近年、認識する抗原を同定済みのTCR遺伝子を導入することにより、その抗原特異的なT細胞をex-vivoで大量に培養する技術が開発され、この技術を用いた養子免疫療法が腫瘍の治療法として試みられている。

本研究では、まずWT1特異的CD4陽性T細胞のTCR遺伝子を血球系の細胞に導入、長期に安定して発現させる系を確立し、これを用いてWT1特異的TCRを導入したCD4陽性T細胞の機能を解析する。さらに、WT1特異的TCR遺伝子療法とWT1ペプチドワクチンを併用することにより、有効で副作用が少ない免疫療法が実現可能であり、その研究成果は博士 (医学) の学位授与に値する。