

Title	Recognition of a Natural WT1 Epitope by a Modified WT1 Peptide-specific T-Cell Receptor
Author(s)	玉中, 大智
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59783
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 <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	たまなか たいち 玉 中 大 智
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学位記番号	第 25914 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	Recognition of a Natural WT1 Epitope by a Modified WT1 Peptide-specific T-Cell Receptor (改変型WT1ペプチド特異的T細胞受容体による自然型WT1エピトープの認識)
論文審査委員	(主査) 教授 熊ノ郷 淳 (副査) 教授 森井 英一 教授 竹田 潔

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

Wilms' tumor gene WT1 is highly expressed in leukemia and various types of solid tumor and exerts an oncogenic function. Thus, WT1 protein is a most promising tumor-associated antigen. We have been successfully performing WT1 vaccination with 9-mer modified WT1₂₃₅ peptide, which had one amino acid substitution (M→Y) at position 2 of 9-mer natural WT1₂₃₅ peptide (235-243 a.a.), for close to 700 HLA-A*24:02-positive patients with leukemia or solid tumor. Although vaccination of modified WT1₂₃₅ peptide induced natural WT1₂₃₅ peptide-recognizing cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) and exerted cytotoxic activity towards leukemia and solid tumor cells that expressed natural WT1₂₃₅ peptide (epitope) but not vaccinated modified WT1₂₃₅ peptide (epitope), the molecular basis has remained unclear. In this study, we show the molecular basis of clinical findings that the vaccination of modified WT1₂₃₅ peptides is effective for eradication of natural WT1₂₃₅ peptide (epitope)-expressing tumor cells.

〔 方法ならびに成績 〕

We established a modified WT1₂₃₅ peptide-specific CTL clone, isolated T-cell receptor (TCR) genes from it and transduced the TCR genes into CD8⁺ T-cells. The TCR-transduced CD8⁺ T-cells produced interferon γ (IFN γ) and tumor necrosis factor α (TNF α) in response to stimulation not only with modified WT1₂₃₅ peptide but also with natural WT1₂₃₅ peptide and lysed modified or natural WT1₂₃₅ peptide-pulsed target cells and endogenously WT1-expressing leukemia cells in an HLA-A*24:02 restriction manner.

〔 総 括 〕

The evidence at the molecular level showing that a modified WT1₂₃₅ peptide-specific

TCR recognizes both its own modified and another natural WT1₂₃₅ peptides (epitopes) has been demonstrated here for the first time due to our success of cloning a modified WT1₂₃₅ peptide-specific TCR gene. This evidence provided us with a strong proof of concept of modified WT1₂₃₅ peptide-based immunotherapy, in which the modified (not natural) WT1₂₃₅ peptides were effectively vaccinated for the eradication of tumor cells that were possibly expressing natural (not modified) WT1₂₃₅ peptides in complexes with HLA-A*24:02 molecules.

論文審査の結果の要旨

理想的な癌抗原である WT1 をターゲットとしたペプチドワクチン療法の臨床試験が申請者らのグループによって行われている。用いられているペプチドは内在蛋白質由来の配列（自然型）ではなく MHC Class I との結合力が増すように改変された配列（改変型）であるが、先行研究により改変型 WT1 ペプチドによって誘導された WT1 特異的な細胞傷害性 T 細胞（CTL）は自然型の WT1 ペプチドを提示している癌細胞を傷害できることが明らかとなっている。

本研究においてはさらに厳密に、改変型 WT1 ペプチドを認識する T 細胞受容体（TCR）が自然型 WT1 ペプチドをも認識できるのかどうか、分子レベルでの検証が行われた。申請者は改変型 WT1 ペプチドを用いて誘導した改変型 WT1 特異的な CTL クローンから TCR 遺伝子をクローニングし、その TCR 遺伝子を CD8 T 細胞へ導入して改変型 WT1 特異的な CD8 T 細胞を作製した。作製された CD8 T 細胞は改変型だけでなく、自然型 WT1 ペプチドを提示するターゲット細胞をも傷害することが示され、WT1 特異的 TCR は改変型エピトープと自然型エピトープの両方を認識することが明らかとなった。

本研究により改変型 WT1 ペプチドを用いたペプチドワクチン療法のより確実な Proof of concept が示され、その重要性から学位の授与に値すると考えられる。