

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 近藤 紳 司

論 文 題 目

An HLA-modified ovarian cancer cell line induced CTL responses specific to an epitope derived from claudin-1 presented by HLA-A\*24:02 molecules

(HLA 改変卵巣癌細胞株を用いて、HLA-A\*24:02 に提示されるクロードイン-1 由来のエピトープに対し特異的に反応する CTL を誘導した)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

磯 部 健一



名古屋大学教授

委 員

長谷川 好規



名古屋大学教授

委 員

若林 俊彦



名古屋大学教授

指導教授

吉川 史隆



## 論文審査の結果の要旨

がん特異的な免疫応答の主役は細胞傷害性 T 細胞 (CTL) である。がん特異的 CTL の抗原ペプチドが同定できれば、腫瘍免疫療法は有効な治療法となり得る。

本研究では、任意の単一 HLA のみ発現するがん細胞株を作製して、これを人工抗原提示細胞 (aAPC) としてがん特異的 CTL を誘導し、抗原の同定を試みた。

卵巣癌細胞株 TOV21G を用いて、siRNA により内因性 HLA-class I を完全に抑制した HLA-A24 のみ発現する aAPC を作製した。作製した aAPC を用いて CTL を誘導し、認識する抗原エピートプを同定した。抗原として検出されたのは claudin-1 (CLDN1) であった。

本研究で、siRNA を利用して HLA を遺伝子操作した aAPC が、任意の HLA 拘束性に抗原を提示して CTL を誘導できることが明らかとなり、汎用性の高い CTL 認識抗原の探索法であることが示唆された。

1. aAPC のベースとなるがん細胞株の条件は、アロ反応を起こさないよう内因性の HLA-class I が完全に抑制されていることである。そのため、本研究で使用した卵巣癌細胞株のように siRNA などの遺伝子操作によって完全に内因性 HLA 発現が抑制することができるがん細胞株であれば、目的の HLA のみを発現させて aAPC として利用可能であると考えられた。
2. 樹立した CTL クローンの標的抗原は上皮細胞に発現する CLDN1 であった。CLDN1 は上皮及び内皮細胞の tight junction の主要蛋白質であり、自己抗原であるにもかかわらず、この CTL クローンは健常者の naïve CD8<sup>+</sup>T 細胞から誘導された。これは、胸腺のネガティブセレクションによる中枢性免疫寛容が不完全なことを示し、また制御性 T 細胞などが自己抗原に反応する T 細胞の活性化を抑制して末梢性の免疫寛容を誘導している可能性を示唆した。
3. 悪性黒色腫や腎細胞癌に対する抗 CTLA-4 抗体療法の臨床効果と副作用である自己免疫疾患の相関関係が報告されている。自己免疫反応は腫瘍免疫と強く関連している可能性がある。本研究で同定された自己抗原である CLDN1 のエピートプペプチドは、抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1 抗体のような免疫チェックポイントをブロックする治療を行う HLA-A24 陽性のがん患者の免疫モニタリングに有用である可能性が示唆された。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。