

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 山田英里

論 文 題 目

Identification of a naturally processed HLA-Cw7-binding peptide that cross-reacts with HLA-A24-restricted ovarian cancer-specific CTLs

(HLA-A24 拘束性に卵巣がん細胞を認識する CTL が、交差アロ反応性に HLA-Cw7 上のペプチドを認識する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

木 村 宏 


委員

名古屋大学教授

門 松 健治 

委員

名古屋大学教授

藤 本 豊 士 

指導教授

名古屋大学教授

吉 川 史 隆 

論文審査の結果の要旨

今回、卵巣明細胞がん由来の細胞株から内因性の HLA 発現を抑制し、HLA-A*24:02 のみ発現する細胞株を作成し、これを抗原提示細胞として HLA-A*24:02 を保有する健康人末梢血 CD8 陽性 T リンパ球とサイトカインの存在下で共培養し CTL 株を樹立し、さらに CTL クローンを得た。この CTL クローンが認識する標的遺伝子とそのエピトープペプチドを探索したところ、この CTL クローンは、HLA-A*24:02 拘束性のがん細胞株を認識するのに加えて、交差反応性にアロ抗原である HLA-Cw*07:02 上に提示されている自己抗原、RNA binding motif protein 4(RBM4)由来のペプチドを認識していた。さらにこの CTL クローンは HLA-Cw*07:02 上の複数のペプチドを認識した。TCR レパトアには、このような交差アロ反応を有するものが含まれている。近年、腫瘍特異的 CTL を用いたがん免疫療法において、予期せぬ重篤な副作用も報告されており、その一因としてこのようなアロ反応が関与している可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. RBM4 は 364 アミノ酸からなる蛋白で、ほとんどの正常細胞にユビキタスに発現し特に心臓、骨格筋、胎盤で多くみられる。核と細胞質の両方に存在し、mRNA の splicing を抑制し細胞分裂のプロセスに関与しているが、現在までのところ発現量や局在の変化と癌化の間に関連性があるなどの報告はなく、腫瘍関連抗原とは言われていない。
2. アロ反応を起こす CTL は全体の 10-45%位といわれ、ウイルス抗原+自己 MHC のような感染や疾患に対する抗原+自己 MHC に反応する T cell が、内因性の peptide (自己抗原) + allo MHC に反応するという報告が多い。HLA-A-A 間、B-B 間での報告がほとんどで、その多くは MHC mimicry によるため、MHC 構造の類似している方がよりアロ反応を起こしやすい。しかし異なる HLA 間での報告は少なく、現在までのところ HLA-A、HLA-C 間のアロ反応の報告はない。HLA のアミノ酸配列も大きく異なっており、今回の CTL がどのような機序で RBM4+HLA-C を認識しているかは今後も検討の必要性がある。
3. 腫瘍特異的 CTL を利用したがん免疫療法の一つとして TCR 導入 T 細胞輸注療法も臨床応用が始まっている。効果をより増強するために、同定された TCR の機能を改善した、遺伝子改変型の TCR を遺伝子導入する方法も試みられているが、これらの治療において致死的な副作用の報告もある。その一因としてこのような異なる HLA の組合せによる予期せぬアロ反応が関与している可能性が示唆された。本研究はより安全ながん免疫療法を確立するうえで、1つの重要な知見を提供した。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	山田英里
試験担当者	主査	木村宏	村松風	藤本豊
	指導教授	吉川史隆		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. RBM4の細胞内局在と生体内での役割について
2. 今回アロ反応が起こった機序について
3. CTLを用いたがん免疫療法の現状と展望について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。