

氏名	森下義幸
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3551 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	HLA-DRB1*0410-Restricted Recognition of XAGE-1b37-48 Peptide by CD4 T Cells (HLA-DRB1*0410拘束性CD4T細胞認識XAGE-1b37-48 ペプチドの同定)
論文審査委員	教授 保田立二 教授 松川昭博 准教授 高橋英夫

### 学位論文内容の要旨

癌精巢抗原である XAGE-1b の CD4 T 細胞認識エピトープを同定した。一人の健常成人から得た CD4 T 細胞を XAGE-1b の全てのアミノ酸配列をカバーする 25 アミノ酸残基 (15 または 17 アミノ酸重複) のペプチドで刺激し、XAGE-1b に特異的な CD4 T 細胞を誘導し、IFN- $\gamma$  secretion assay で確認した。次に限界希釈法で CD4 T 細胞クローン (OHD 1) を得た。OHD 1 は 2 つの重複したペプチド (XAGE-1b<sub>33-49</sub>, XAGE-1b<sub>37-52</sub>) を認識していることが ELISPOT 法によりわかった。次に ProPred, MHC Class II Binding Peptide Prediction Server を用いて XAGE-1b<sub>33-49</sub>, XAGE-1b<sub>37-52</sub> における重複配列である XAGE-1b<sub>38-46</sub> が HLA-DRB1\*0410 に結合可能配列であることを予測し、最終的に XAGE-1b<sub>37-48</sub> が新しい CD4T 細胞エピトープであることを同定した。OHD1 は XAGE-1b ペプチドの刺激により IL-4 ではなく IFN- $\gamma$  を分泌したことより Th1 細胞であることが示唆された。また抗 MHC class I, MHC class II, CD4, CD8, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR 抗体および EBV-B cell line を用いて XAGE-1b<sub>37-48</sub> が HLA-DRB1\*0410 に拘束されていることを同定した。さらに OHD1 および XAGE-1b<sub>37-48</sub> で刺激した CD4 T 細胞は XAGE-1b mRNA をエレクトロポレーション法で導入した自己の dendritic cells を認識したことから、XAGE-1b<sub>37-48</sub> はナチュラルにプロセッシングされ、MHC class II に提示されることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

癌精巢抗原である XAGE-1b の CD4 T 細胞認識エピトープを同定した。一人の健常成人から得た CD4 T 細胞を XAGE-1b の全てのアミノ酸配列をカバーする 25 アミノ酸残基 (15 または 17 アミノ酸重複) のペプチドで刺激し、XAGE-1b に特異的な CD4 T 細胞を誘導し、IFN- $\gamma$  secretion assay で確認した。次に樹立した CD4 T 細胞クローン (OHD 1) で 2 つの重複したペプチド (XAGE-1b<sub>33-49</sub>, XAGE-1b<sub>37-52</sub>) を認識していることが ELISPOT 法によりわかった。さらに XAGE-1b<sub>38-46</sub> が計算機上で HLA-DRB1\*0410 に結合可能配列であることを予測し、最終的に XAGE-1b<sub>37-48</sub> が新しい CD4T 細胞エピトープであることを同定した。XAGE-1b<sub>37-48</sub> が HLA-DRB1\*0410 に拘束されていることを同定し、XAGE-1b<sub>37-48</sub> はナチュラルにプロセッシングされ、MHC class II に提示されることが示唆された。

これらの研究は癌抗原を同定し、その免疫系への寄与を直接的に証明するもので、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。