

氏名 信岡大輔
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 4689 号
学位授与の日付 平成25年 3月25日
学位授与の要件 医歯薬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 Intratumoral peptide injection enhances tumor cell antigenicity recognized by cytotoxic T lymphocytes: a potential option for improvement in antigen-specific cancer immunotherapy
(腫瘍内ペプチド注入は細胞傷害性T細胞により認識される腫瘍細胞の抗原性を増強する：抗原特異的がん免疫療法の効果を増強する治療オプションとしての可能性)

論文審査委員 教授 鵜殿 平一郎 教授 松川 昭博 教授 那須 保友

学位論文内容の要旨

抗原特異的がん免疫療法は新たながん治療として期待されており、近年多くのがん関連抗原が同定された。しかし、がん細胞表面に内在性に提示される抗原ペプチドの密度が一般に小さいために抗原特異的細胞傷害性 T 細胞(CTL)が十分に機能できないという問題がある。そこでわれわれは、がん細胞表面の抗原ペプチドの密度を高めることで抗原特異的がん免疫療法の効果が増強されるとの仮説を立て、ペプチド腫瘍内注入の基礎実験を行った。In vitro の実験では、ヒト白血球型抗原(HLA)-A*02:01 拘束性グリピカン 3(GPC3)₁₄₄₋₁₅₂(FVGEFFTDV)ペプチドおよびサイトメガロウイルス(CMV)₄₉₅₋₅₀₃(NLVPMVATV)ペプチド特異的 CTL は、その抗原を発現していないがん細胞であっても、そのペプチドをパルスした後では強い CTL 活性を示した。In vivo の実験では、腫瘍内に局注した GPC3₁₄₄₋₁₅₂ および CMV₄₉₅₋₅₀₃ ペプチドががん細胞表面の HLA クラス I 分子に載ることが証明された。ペプチドワクチンおよび CTL 移入療法モデルでは、卵白アルブミン(OVA)₂₅₇₋₂₆₄(SIINFEKL)ペプチドの腫瘍内注入が腫瘍増殖抑制および生存率に寄与することが示された。さらに、ペプチド腫瘍内注入後に antigen spreading 現象が誘導されることも示された。ペプチド腫瘍内注入は腫瘍細胞の抗原性を増強し、抗原特異的がん免疫療法の効果を増強する治療オプションになりうる。

論文審査結果の要旨

本研究は、がんペプチドワクチンの臨床治療は今ひとつ効果がない現状において、サイトメガロウイルスなどの任意の抗原ペプチドを不完全アジュバントと一緒に腫瘍局所に注入し、かつ同じペプチドで他の部位にワクチンを施行することにより、劇的な抗腫瘍効果が認められることを明らかにした。この方法を用いる事により、個々のがん抗原ペプチドの同定を必要としないこと、さらに抗原性の低い癌細胞でも疑似抗原ペプチドを大量に細胞表面へ抗原提示するようになるため、免疫効果が格段に増強できることが示された。臨床応用のためにはペプチドをどのようにがん組織まで到達させるかという課題は残るものの、新しいペプチドワクチンの方法として大いに評価できるものである。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。