

## 熊本大学学術リポジトリ

### Kumamoto University Repository System

Title	癌胎児性抗原IMP-3由来のCTLとTh細胞の誘導活性を併せ持つ長鎖ペプチドの同定
Author(s)	平山, 真敏
Citation	
Issue date	2016-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2298/34602">http://hdl.handle.net/2298/34602</a>
Right	

## 平山 真敏 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

癌胎児性抗原 IMP-3 由来の CTL と Th 細胞の誘導活性を併せ持つ長鎖ペプチドの同定

(Identification of oncofetal antigen (IMP-3)-derived long peptides, bearing both Th cell and CTL epitopes)

癌胎児性抗原である Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP-3)は、正常組織と比較し、頭頸部癌、肺癌、食道癌等の多様な癌組織で高頻度に高発現する。これまでに、細胞傷害性 T リンパ球(CTL)を誘導できる IMP-3 由来の短鎖ペプチドを用いた癌ワクチン療法の第 II 相臨床試験で、安全性と全生存率の延長等の臨床奏功が報告されている。本研究は、ヘルパーT(Th)細胞エピトープと CTL エピトープを含み、Th 細胞と CTL の誘導活性を併せ持つ IMP-3 由来の長鎖癌抗原ペプチドを同定し、癌免疫療法への応用の可能性を検討することを目的とした。

コンピューターアルゴリズムを用い、HLA クラス II 分子に結合する IMP-3 由来のペプチドを予測し、複数の HLA クラス II 分子に結合する長鎖ペプチド (Long peptide: LP) を 3 種類同定し合成した。これら 3 種類の長鎖ペプチド、LP1、LP2、LP3 の免疫原性を調べたところ、LP1 は健常人のヒト末梢血単核球では特異的な Th 細胞を誘導することができなかったが、LP2 と LP3 は Th 細胞を誘導できた。これらの Th 細胞は IMP3 蛋白質を負荷した樹状細胞に対して免疫応答を示し、樹状細胞によるプロセッシングにより Th 細胞が認識可能な LP が産生されることが証明された。

LP2 と LP3 特異的 Th 細胞の表現型を調べたところ、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、GM-CSF の発現を誘導したのに対し、IL-4 や IL-17 の発現はほとんど誘導せず、Th1 型の表現型を示した。また活性化により Th 細胞は CD107a や Granzyme B を発現することより、細胞傷害活性を有する可能性が示唆された。さらに LP3 は特異的 Th 細胞の共存下で CTL の誘導を増強し、共培養した樹状細胞を活性化して CD40 や CD86 の発現を増強させた。LP2 と異なり LP3 は CTL エピトープを含むことから、LP3 による CTL の誘導活性を調べたところ、LP3 を pH 感受性ポリマーを表面に有するリポソームに封入することにより、*in vitro* でのヒト樹状細胞のクロスプレゼンテーションによる CTL の誘導が観察された。また LP3 による CTL へのクロスプレゼンテーションの促進は、HLA-A2 トランスジェニックマウスを用いたマウスの *in vivo* での実験でも確認された。この LP3 は、頭頸部癌患者の末梢血単核球を用いた実験でも Th 誘導能が確認された。

審査では、(1)TAA 由来ペプチドを用いた癌ペプチドワクチン療法での Median survival time(MST)をより改善する方法、(2)LP 投与後の副作用の問題、(3)頭頸部癌での IMP-3 の発現頻度、(4)LP を患者に投与する方法、(5)免疫チェックポイント阻害剤との併用方法、(6)IMP-3 由来ペプチドによる抗原特異的な細胞傷害活性誘導の有無、(7)Th1 応答を誘導しやすいようなペプチドのデザイン方法、(8)免疫エディティングの問題、(9)LP 投与時のアジュバントの選択、などについて質疑がなされ、申請者よりの確かな回答がなされた。

本研究は、IMP-3 由来長鎖ペプチドが、Th1 細胞および CTL の両方の誘導活性化を併せ持ち、癌免疫療法の治療薬として有望であることを示唆した研究として、学位の授与に値するとして評価された。

審査委員長 免疫学担当教授

押海裕之