

# P53, hTERT, WT-1, and VEGFR2 are the most suitable targets for cancer vaccine therapy in HLA-A24 positive pancreatic adenocarcinoma

著者	寺島 健志
著者別表示	Terashima Takeshi
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4088号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-06-30
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/42041">http://hdl.handle.net/2297/42041</a>

doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1529-8>



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2424 号 氏名 寺島 健志

論文審査担当者 主査 太田 哲生 印

副査 源 利成 印

矢野 聖二 印

### 学位請求論文

題 名 P53, hTERT, WT-1, and VEGFR2 are the most suitable targets for cancer vaccine therapy in HLA-A24 positive pancreatic adenocarcinoma  
(p53, hTERT, WT-1 及び VEGFR2 は HLA-A24 陽性膵管癌に対する癌ワクチン療法の最適な標的である)

掲載雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy 誌 掲載準備中  
(平成 26 年 2 月 22 日受理)

膵癌治療に対する癌ワクチン療法は魅力的な新規治療法の 1 つである。様々な癌腫で細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) を活性化する腫瘍関連抗原 (TAA) が報告されているものの、膵癌に対して最適なエピトープを検討した報告はこれまでにない。そこで、本研究では膵癌患者に対する癌ワクチン療法に適したエピトープを探索し、免疫応答に影響を及ぼす因子について検討した。

本研究では、これまで HLA-A24 陽性癌患者で同定されている 17 種類の TAA 由来 23 種類のエピトープ (ART1<sub>188</sub>, ART4<sub>161</sub>, ATR4<sub>899</sub>, Cyp-B<sub>109</sub>, Cyp-B<sub>315</sub>, Lck<sub>208</sub>, Lck<sub>488</sub>, MAGE-A1<sub>135</sub>, MAGE-A3<sub>195</sub>, SART1<sub>690</sub>, SART2<sub>899</sub>, SART3<sub>109</sub>, Her-2/neu<sub>8</sub>, p53<sub>161</sub>, p53<sub>204</sub>, MRP3<sub>765</sub>, MRP3<sub>503</sub>, hTERT<sub>461</sub>, hTERT<sub>324</sub>, WT-1<sub>235</sub>, VEGFR2<sub>169</sub>, VEGFR1<sub>1084</sub>, survivin2B<sub>80</sub>)、コントロールとして HIVenv<sub>584</sub> および CMV pp65<sub>328</sub> を用いた。まず、膵癌細胞株および膵癌組織における TAA の発現程度を検索した。その結果、ART1<sub>188</sub>, ART4<sub>161</sub>, MAGE-A1<sub>135</sub> および MAGE-A3<sub>195</sub> を除く TAA は膵癌組織でも高頻度に発現していることが確認された。次に HLA-A24 陽性膵癌患者 41 例の末梢血単核球 (PBMC) により IFN- $\gamma$  ELISPOT アッセイを行った。その結果、6 種類 (ART1<sub>188</sub>, MAGE-A3<sub>195</sub>, p53<sub>161</sub>, hTERT<sub>461</sub>, WT-1<sub>235</sub> 及び VEGFR2<sub>169</sub>) のエピトープに対して特異的なリンパ球が膵癌患者で存在していることが確認された。さらに、膵癌患者の PBMC にペプチド刺激を行った CTL を誘導し、<sup>51</sup>Cr 放出アッセイを行ったところ、6 種類 (MAGE-A3<sub>195</sub>, p53<sub>161</sub>, hTERT<sub>461</sub>, hTERT<sub>324</sub>, WT-1<sub>235</sub> 及び VEGFR2<sub>169</sub>) のエピトープで細胞傷害活性をもつリンパ球が誘導され、この反応は HLA-A24 拘束性で、TAA の発現に依存性であった。これらの細胞にテトラマー染色を行ったところ、MAGE-A3<sub>195</sub>, hTERT<sub>461</sub> 及び WT-1<sub>235</sub> に特異的な MHC テトラマーが結合する T cell が存在することが確認された。しかも、これら TAA 特異的免疫応答は、白血球分画に占めるリンパ球の割合が高い症例で多く認められ、免疫応答が得られた症例では、その予後が良好であった。

以上の結果より、p53<sub>161</sub>, hTERT<sub>461</sub>, WT-1<sub>235</sub> および VEGFR2<sub>169</sub> は HLA-A24 陽性膵癌に対する癌ワクチン療法の最適な標的 TAA になり得ると考えられた。

本研究では、膵癌のワクチン療法に最適なエピトープが同定され、そのエピトープによる免疫応答誘導の有用性にまで言及しており、医学博士の学位に値する労作であると評価された。