

学位論文抄録

Diversity in antigen recognition by and immune response of the human CD4+ T cell clone
(ヒト CD4 陽性 T 細胞クローンの認識抗原ペプチドと免疫応答の多様性)

※タイトルが英文の場合は、その和訳を括弧書きで併記してください
※タイトルが和文の場合は、その英訳を括弧書きで併記してください

熊 本 花 子

指導教員

〇〇 〇〇 (准)教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻△△学

※指導教員の所属は、現在の所属をご記入ください

※退職あるいは転出した教授のみが指導教員の場合は、学位論文表紙の記載例と同様に指導教員、紹介教授を併記してください。

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: In order to establish cancer immunotherapy, it is important to identify the tumor-associated antigens (TAAs) that are strongly expressed in the tumor cells but not in the normal cells. In this study, to establish an effective anticancer immunotherapy, we tried to identify the ideal TAA of pancreatic cancer.

Methods: Based on a previous genome-wide cDNA microarray analysis of pancreatic cancer, we focused on Cadherin 3 (CDH3)/P-cadherin as a novel candidate TAA for anticancer immunotherapy. To identify the HLA-A2 (A*0201)-restricted CTL epitopes of CDH3, we used HLA-A2.1 (HHD) transgenic mice (Tgm). Furthermore, we examined the cytotoxicity against the tumor cells in vitro and in vivo of CTLs specific to CDH3 induced from HLA-A2-positive healthy donors and cancer patients.

Results: CDH3 was overexpressed in the majority of pancreatic cancer and various other malignancies, including gastric and colorectal cancers, but not in their non-cancerous counterparts, or in many normal adult tissues. In the experiment using HLA-A2.1 Tgm, we found that the CDH3-4655-663 (FILPVLGAV) and CDH3-7757-765 (FIENLKAA) peptides could induce HLA-A2-restricted CTLs in Tgm. In addition, peptides-reactive CTLs were successfully induced from PBMCs by in vitro stimulation with these two peptides in HLA-A2 positive healthy donors and cancer patients, and these CTLs exhibited cytotoxicity specific to cancer cells expressing both CDH3 and HLA-A2. Furthermore, the adoptive transfer of the CDH3-specific CTLs could inhibit the tumor growth of human cancer cells engrafted into NOD/SCID mice.

Conclusions: The CDH3 is a novel TAA useful for broad-spectrum cancer immunotherapy for pancreatic, gastric and colorectal cancers.

学位論文抄録

[目的] 大腸癌を含むさまざまな癌で adenomatous polyposis coli (APC) 遺伝子の不活性化や β -カテニン遺伝子 (CTNNB1) の変異のため、細胞内や核内に β -カテニンが蓄積していることが報告されている。核内に蓄積した β -カテニンは T-cell factor / lymphoid enhancer factor (Tcf/Lef) と複合体を形成し、下流遺伝子の転写を制御することによって発癌に関与することが示されている。この β -カテニン-Tcf/Lef 複合体の下流遺伝子を同定し機能解析を行うことによって、大腸癌の発癌メカニズムの解明、および治療への応用を目指すことを目的とした。

[方法] 細胞培養液中のドキシサイクリンの濃度によって活性型 β -カテニンの発現を調整できる系をマウスの線維芽細胞 L-cell で樹立し、蛍光ディファレンシャルディスプレイ法を用い、活性型 β -カテニンの発現量の変化に伴い発現の変化する遺伝子の同定を行った。

[結果] 蛍光ディファレンシャルディスプレイ法により、活性型 β -カテニンの発現の増加に伴い発現の減少するクローン D-15 を同定した。この遺伝子は C-Cケモカインに属する monocyte chemotactic protein-3 (MCP-3) であった。MCP-3 は活性型 β -カテニンの発現の増加に伴い発現が減少し、逆に活性型 β -カテニンの細胞内蓄積が減少すると発現が増加することを RT-PCR にて確認した。また、野生型 APC 遺伝子を組みこんだアデノウイルスをヒトの大腸癌細胞株 SW480 に感染させると、MCP-3 の発現は β -カテニンの減少に逆相関して増加した。reporter-gene assay では MCP-3 のプロモーター活性が β -カテニンの核内蓄積に伴って低下し、Tcf/Lef の結合部位である ATCAAAG を介して制御されていた electrophoresis mobility shift assay (EMSA) では β -カテニン-Tcf/Lef 複合体が直接 MCP-3 のプロモーター領域に結合し、転写を制御していることがわかった。さらに MCP-3 の cDNA を HT-29 に導入すると、大腸上皮の分化マーカーである alkaline phosphatase (ALP) activity と carcinoembryonic antigen (CEA) の増加を認めた。

[考察] β -カテニン-Tcf/Lef を介した MCP-3 の発現抑制のメカニズムは不明であるが、直接制御、間接制御、またはこの複合体以外の第三の分子が関与している可能性が考えられる。

[結論] β -カテニンの細胞内蓄積はシグナル伝達系を介して MCP-3 の導入する大腸の分化を制御する。これによって大腸上皮の癌化に影響している可能性がある。

<注意事項>

1. 学位論文抄録は A4用紙1枚 に 1,200 字程度 (英文で記載する場合は 300 語程度) で簡潔に、わかりやすくまとめてください。
2. 原則として [目的]、[方法]、[結果]、[考察]、[結論] 等に分けて書くことが望ましい。
3. 略語の使用は最小限にとどめてください。使用する場合は初出の個所に full spelling を記入し、それに続いて略語を括弧内に示してください。例えば、ドゥシャンヌ型筋ジストロフィー症または Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD)。ただし、医学生物学一般に広く認められている略語はこの限りではありません。(たとえば DN A, ATP など) は、原則として小文字とします。