

氏 名	小島 正継
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第714号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成26年 9月10日
学位論文題目	Fusion Protein of Mutant B7-DC and Fc Enhances the Antitumor Immune Effect of GM-CSF-Secreting Whole-Cell Vaccine (変異型 B7-DC と Fc 部位との融合タンパクによる, GM-CSF 分泌ワクチンの抗腫瘍免疫増強効果に関する研究)
審査委員	主査 教授 小笠原 一誠 副査 教授 醍醐 弥太郎 副査 教授 田中 俊宏

論文内容要旨

※整理番号	720	氏名	小島 正継
学位論文題目	Fusion Protein of Mutant B7-DC and Fc Enhances the Antitumor Immune Effect of GM-CSF-Secreting Whole-Cell Vaccine (変異型 B7-DC と Fc 部位との融合タンパクによる, GM-CSF 分泌ワクチンの抗腫瘍免疫増強効果に関する研究)		
<p>目的：B7-DC は抗原提示細胞上に発現している補助刺激分子であり，T 細胞上の受容体 Programmed death-1 (PD-1) と結合することにより，T 細胞に抑制のシグナルを伝達する。また，まだ同定されていない costimulatory receptor と結合し，活性化の信号も伝達できるとされる。未だ，B7-DC が抗腫瘍免疫において，活性化に働くのか，それとも抑制に働くのかは明らかではない。私達は，B7-DC の PD-1 との結合部位に mutation をおこすことで，PD-1 との親和性を低下させつつも，T 細胞活性化能は維持しているような B7-DC 細胞外ドメインとヒト Fc 部位との融合タンパク (mB7-DC-Fc) を作製した。mB7-DC-Fc は wild-type の B7-DC-Fc に比し，T 細胞への抑制シグナルが低下しているものと考えられるため，高い抗腫瘍効果を有することが期待される。マウス腫瘍モデルを用いて，この mB7-DC-Fc の抗腫瘍効果とその機序について研究を行った。</p> <p>方法：マウスは FVB/N wild type mice を用いた。これに HER2/neu を高発現している腫瘍 cell line NT2 細胞を接種し，3 日目に GM-CSF を分泌し HER2/neu を高発現しているワクチン細胞 (neu ワクチン) または mock ワクチンを投与，また，同日に mB7-DC-Fc または hIgG (コントロール) を投与する腫瘍治療モデル実験を行った。腫瘍径を測定することで in vivo での抗腫瘍効果を評価した。また，誘導される HER2/neu 腫瘍抗原特異的 CD8⁺T 細胞や，T 細胞上の PD-1 発現，in vitro での増殖試験やサイトカインアッセイなどを行い，その機序について検討した。</p> <p>結果：mB7-DC-Fc および neu ワクチンの combined therapy は，neu ワクチン単独投与にくらべ，有意に腫瘍成長を抑制し腫瘍を完全に拒絶できた。また，mB7-DC-Fc は，neu ワクチン単独投与にくらべ，より多くの HER2/neu 特異的 CD8⁺T 細胞を誘導し，腫瘍局所に集簇させていた。さらに，mB7-DC-Fc は CD4⁺T 細胞の増殖を促し，IFN-γ，IL-2 などの抗腫瘍免疫にとって有利な Th1 サイトカインの産生を増強させる一方，IL-4，IL-10 などの Th2 サイトカインの産生は低下させる働きを持つことが明らかとなった。さらに，mB7-DC-Fc は CD8⁺T 細胞の PD-1 発現を抑制する効果を有した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

考察：mB7-DC-Fc が有する抗腫瘍免疫増強効果の機序として、mB7-DC-Fc が CD4⁺T 細胞を刺激し Th1/Th2 バランスを Th1 優位にして、これにより腫瘍抗原特異的細胞傷害性 T 細胞を刺激・増加させて腫瘍局所により多く集簇させることが抗腫瘍免疫増強効果につながるものと考えられた。また、PD-1 は exhaustion marker でもあり、mB7-DC-Fc が腫瘍局所での活性化した CD8⁺T 細胞を non-exhausted な状態に維持することが推測された。

結論：mB7-DC-Fc はマウス腫瘍モデルにおいて高い抗腫瘍効果を有し、免疫療法において有用な分子であると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	720	氏名	小島 正嗣
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)			
<p>本論文は、Tリンパ球上の抑制分子であるPD-1に結合せず刺激分子にのみ結合する分泌型分子 mB7-DC-Fc を新規に作成し、Tリンパ球の活性化を検討した。さらに、腫瘍ワクチン細胞と共にマウス乳癌モデルに投与し、乳癌に対する抗腫瘍効果とその機序について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 腫瘍ワクチン細胞単独に比べて、mB7-DC-Fc と腫瘍ワクチン細胞の併用では有意に腫瘍抑制効果が認められた。 2) 腫瘍ワクチン細胞単独に比べて、mB7-DC-Fc と腫瘍ワクチン細胞の併用では有意な腫瘍特異的 CTL の活性化と腫瘍局所への集簇が認められた。 3) mB7-DC-Fc は CTL の PD-1 発現を抑制し、CTL の活性化に寄与していた。 4) mB7-DC-Fc は CD4 陽性 T 細胞も活性化し、IFN-γ、IL-2 などの抗腫瘍性の Th1 サイトカインの産生を増強した。 <p>本論文は、新規の mB7-DC-Fc を作成し、抗腫瘍免疫細胞を活性化して腫瘍治療について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(総字数 483 字)			
(平成 26 年 9 月 1 日)			