HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Survivin 2Bがん関連抗原を用いた免疫療法のマウス評価系モデルに関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	高橋, 正二郎
Description	配架番号：2181
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11934号
Issue Date	2015-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59671
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Shojiro_Takahashi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　高橋　正二郎

	主査	教　授	笠　原　正　典
審査担当者	副査	教　授	瀬　谷　　司
	副査	准教授	北　村　秀　光
	副査	准教授	濱　田　淳　一

学 位 論 文 題 名

Survivin 2B がん関連抗原を用いた免疫療法のマウス評価系モデルに関する研究
(Studies on a mouse model for immunotherapy targeting cancer-associated antigen survivin 2B)

がん免疫療法の標的は正常組織にはほとんど発現がなく、がん組織において高発現していることが理想的である。アポトーシスを阻害する分子として知られる survivin、中でもその splicing variant である survivin 2B は 2B 領域ががん細胞で splice-in し、正常細胞では生殖器以外で殆ど発現しないことから、その特徴を有する分子である。抗腫瘍免疫においてはがん抗原がいかに効率よく CTL を起動できるかが重要であり、外来抗原を MHC クラス I 分子に提示するクロスプレゼンテーションは抗腫瘍免疫において主要な役割を担っている。二重鎖 RNA アジュバントの polyI:C はこのクロスプレゼンテーションを増強して外来のがん抗原を抗原提示し、cross-priming (T リンパ球の増殖と活性化)を誘導する働きをもっている。申請者は survivin 2B を標的としたがん免疫療法の確立に向けて、polyI:C 併用下に survivin 2B 蛋白、およびマウス survivin 2B と名付けたキメラ蛋白を免疫源としてマウスに投与した際の、免疫応答について評価する実験を行い、抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞の誘導が確認されたこと、また一方で survivin 2B ペプチド特異的 CTL の起動は確認できなかったことを示した。

学位論文発表後、副査である北村秀光准教授より、免疫源の投与ルートおよび T 細胞応答の評価を行う部位に関する質問、投与と評価のスケジュールについての質問があった。申請者は、投与は皮下注射、T 細胞応答の評価は脾細胞で行ったと回答した。また投与局所における抗原提示細胞、T 細胞の評価は行っていないことも回答した。免疫源投与と T 細胞応答の評価のスケジュールについては、先行研究や自研究室での方法に沿って行ったと

回答した。また survivin 2B を標的としたがん免疫療法を行う時期について質問があった。これに対して申請者は、血液内科領域における造血幹細胞移植においても移植時に腫瘍量がコントロールされている方が治療成績が良いことが知られており、survivin 2B を標的としたがん免疫療法も、たとえば術後の再発予防として用いるといった方法が良いのではないかと考えると回答した。

続いて主査の笠原正典教授より、本研究では抗原特異的な CTL の起動が示せなかったようだが、仮に示せたとしたら次にどんな実験を検討していたのかとの質問があった。これに対して申請者は、CTL の起動が見られたらマウス担癌実験を行う考えであったと回答した。それに向けてマウス腫瘍細胞株に HLA*A2402 と survivin 2B を発現させた標的細胞株の作製を試みていたが、2B 発現細胞株の樹立には至らなかったことも合わせて回答した。また主査笠原教授より、どうしてがん関連抗原として survivin 2B に注目したのかとの質問があった。これに対して申請者は、がん免疫療法における標的として求められる特徴は、正常組織には発現しない一方でがん組織に高発現することであり、survivin 2B はその特徴を有していることが、survivin 2B を標的とする最大の理由であると回答した。また、今後考えられる実験系の改良点についての質問があり、これに対して申請者は、投与ルートを背部皮下注射から footpad 皮下注射へ、評価部位を脾細胞から所属リンパ節へ変更することや、投与部位局所における抗原提示細胞、T 細胞の評価、また液性因子の評価を行うことも考えていると回答した。

続いて副査の濱田淳一准教授より、survivin 2B の発現と発癌の関係について、またどんな癌種で高発現しているのかとの質問があり、申請者はこれに対し、survivin 2B の発現が発癌に関わる可能性は指摘されているものの確定的なことはわかっていないと回答した。また survivin 2B はがん細胞のアポトーシス抑制因子であり、大腸癌、乳癌、多発性骨髄腫など幅広い癌種において高発現していることが知られていると回答した。

続いて副査の瀬谷司教授より、本研究においてマウス survivin 2B キメラ蛋白を作製した理由について質問があった。これに対して申請者は、マウス survivin とヒト survivin 2B はエクソン 2B 部分を除いてはホモロジーが高いものの、異種抗原となりうる可能性を可能な限り排除するべく、マウス survivin にヒト survivin 2B のエクソン 2B 部分を挿入するキメラ蛋白を作製した、と回答した。

申請者は、いずれの質問に対しても、自身の実験結果や知見、関連論文などを引用して、それぞれ適切に回答した。

この論文は、polyI:C 併用下の survivin 2B 蛋白投与によって抗原特異的 Th1 細胞が起動されることを示したものである。今後の実験系の改良によって CTL の起動も検出できる可能性があり、より詳細な *in vivo* での免疫応答を評価するモデルの作製に資するものと考えられる。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、これまでの研究活動における研鑽なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。