

学生優秀発表賞受賞者：勝原晶子 演題番号 163

HLA-DPB1*05:01 拘束性 WT1 特異的 TCR を導入された CD4⁺T 細胞はヘルパー活性と細胞傷害活性を有する

勝原 晶子*1[§] 藤木 文博*2 林 ユウ宏*3 岡 芳弘*2,3,4 坪井 昭博*5
 青山 奈央*1 谷井 里江*1 中島 博子*2 森本 創世子*2 杉山 治夫*1

I. 背 景

WT1 は白血病や固形癌などに高発現し魅力的な癌抗原であり、WT1 を標的とした癌免疫療法が現在行われている。これらの多くは、WT1 特異的 CD8⁺T 細胞 (CTL) の誘導を目指したものであるが、理想的な抗腫瘍免疫応答の惹起には、癌抗原特異的 CTL のみならず癌抗原特異的 CD4⁺T 細胞を誘導することが望ましいと考えられる。この考えに基づいて、我々は、多くの HLA class II 分子に結合し特異的な CD4⁺T 細胞を誘導することの出来る WT1 由来ヘルパーペプチドである WT1₃₃₂ を用いて、抗腫瘍免疫応答における WT1₃₃₂ 特異的 CD4⁺T 細胞の重要性を明らかにしてきた。しかしながら、癌抗原特異的 CD4⁺T 細胞の抗腫瘍免疫応答を増強する詳細なメカニズムは未だ不明であり、その解析には、均一な反応性を持つ癌抗原特異的 CD4⁺T 細胞を効率的に誘導する実験系の確立が必要である。

II. 目 的

WT1₃₃₂ 特異的 CD4⁺T 細胞由来の TCR 遺伝子を単離し、その TCR 遺伝子を導入された CD4⁺T 細胞の機能を解析することを目的とした。

III. 方 法

日本人の約 60% にみられる HLA class II 分子で

ある HLA-DPB1*05:01 拘束性 WT1₃₃₂ 特異的 CD4⁺T 細胞クローン (Clone 10) より 5'-RACE 法を用いて TCR α -chain および β -chain 遺伝子を単離し p2A 配列により連結した後、レンチウイルスベクターを用いて健康人 CD4⁺T 細胞に遺伝子導入した。

IV. 結 果

Clone 10 由来 TCR 遺伝子を導入された CD4⁺T 細胞は WT1₃₃₂ 特異的な増殖能 Th1 サイトカイン産生能を示し、その WT1₃₃₂ 特異性は長期間安定であった。さらに、この TCR を導入された CD4⁺T 細胞を autologous PBMC (HLA-A*24:02 陽性、HLA-DPB1*05:01 陽性) とともに HLA-A*24:02 拘束性 WT1 由来 CTL エピトープおよび WT1₃₃₂ 存在下で培養することで、WT1 特異的 CTL の誘導が顕著に増強された。また、この TCR を導入された CD4⁺T 細胞はパーフォリン/グランザイム B 経路を用いて WT1 特異的かつ HLA-DPB1*05:01 拘束性に白血病細胞を直接傷害した。

V. 考 察

以上より、我々が単離した WT1₃₃₂ 特異的 TCR 遺伝子を導入することで CD4⁺T 細胞に抗原特異性を付与することが可能であり、この手法を用いてより詳細な抗腫瘍免疫応答における CD4⁺T 細胞の機能解析を行うことが出来ると期待される。

*1 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学 § katsu.a@sahs.med.osaka-u.ac.jp、*2 同 癌免疫学 (大塚製薬) 共同研究講座、*3 同 呼吸器免疫アレルギー内科学、*4 大阪大学免疫学フロンティア研究センター、*5 大阪大学大学院医学系研究科癌ワクチン療法学