
EBV, HTLV-1 遺伝子産物を
標的とした免疫治療に重要な
癌抗原ペプチドの同定

(研究課題番号18590360)

平成18年度～平成19年度 科学研究費補助金

基盤研究 (C)

研究成果報告書

平成20年5月

研究代表者 小林博也

旭川医科大学 医学部病理学講座・免疫病理分野

はしがき

HTLV-1は、おもにヒトのT細胞に感染し、非常に高悪性度の成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)を引き起こす。またEBウイルスは、リンパ球をはじめとして、上皮系細胞にも感染し、ヒトの様々な悪性腫瘍の発生に関わることが明らかにされてきた。これらウイルス関連腫瘍は、一般に悪性度が高く、また化学療法に抵抗性のものが多数で、予後不良な症例が多く、不幸な転機を辿る。

難治性悪性腫瘍の治療における、これらの諸問題を克服すべく、近年新たな治療法として、特異的癌抗原ペプチドをワクチンとして患者に投与する試みが開始されてきた。本邦の施設からも、腫瘍退縮などの目に見える効果を実感出来る症例が報告されている。難治性のこれらウイルス関連腫瘍にも、将来有効な癌抗原ペプチドワクチンが開発されれば、患者のQOLの改善に貢献出来るはずである。

本研究では、EBVとHTLV-1による宿主の発癌に重要なLMP1、Tax遺伝子産物に対する、ヘルパーT細胞の反応を詳細に解析し、promiscuouslyにHLAクラスII分子に結合しうるヘルパーT細胞エピトープペプチドを多数同定した。特筆すべきところは、誘導した腫瘍抗原特異的T細胞が、ATL細胞株やEBV陽性NK/T細胞リンパ腫細胞株を認識し、細胞傷害活性を示したことである。将来これらのペプチドを用いた癌ワクチンを臨床応用し、新たな免疫療法の確立に向けた研究に発展させていきたい。

研究代表者：小林 博也（旭川医科大学助教 病理学講座免疫病理分野）

研究経費

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	2,200,000円	0円	2,200,000円
平成19年度	1,400,000円	420,000円	1,820,000円
総計	3,600,000円	420,000円	4,020,000円

研究発表

1) 学会誌

1. Kobayashi, H., Nagato, T., Aoki, N., Sato, K., Kimura, S., Tateno, M., and Celis, E. Defining MHC class II T helper epitopes for WT1 tumor antigen. *Cancer Immunol Immunother.* 55: 850-860, 2006
2. Kobayashi, H., Nagato, T., Sato, K., Aoki, N., Kimura, S., Tanaka, Y., Aizawa, H., Tateno, M., and Celis, E. In vitro peptide immunization of target Tax protein human T cell leukemia virus type 1-specific CD4+ helper T lymphocytes. *Clin Cancer Res* 12: 3814-3822, 2006
3. Kobayashi, H., Nagato, T., Sato, K., Aoki, N., Kimura, S., Murakami, M., Iizuka, H., Azumi, M., Kakizaki, H., Tateno, M., Celis, E. Recognition of prostate and melanoma tumor cells by six-transmembrane epithelial antigen of prostate-specific helper T lymphocytes in a human leukocyte antigen class II-restricted manner. *Cancer Res.* 67:5498-5504, 2007
4. Kobayashi, H., Nagato, T., Takahara, M., Sato, K., Kimura, S., Aoki, N., Azumi, M., Tateno, M., Harabuchi, Y. and Celis, E. Induction of EBV-latent membrane protein 1-specific MHC class II-restricted T-cell responses against natural killer lymphoma cells. *Cancer Res.* 68: 901-908, 2008

2) 口頭発表

1. 小林博也、佐藤啓介、立野正敏、成人 T 細胞白血病抗原 HTLV-1 Tax を認識するヘルパー T 細胞の誘導とその Promiscuous エピトープ 第 65 回日本癌学会学術総会 平成 18 年 9 月 28-30 日 横浜市
2. 小林博也、青木直子、佐藤啓介、木村昭治、立野正敏 腫瘍拒絶抗原 WT1 特異的ヘルパー T 細胞の誘導とそのエピトープペプチドの同定 第 96 回日本病理学会総会 平成 19 年 3 月 13-15 日 大阪市
3. 小林博也、安住誠、佐藤啓介、立野正敏 癌抗原 STEAP を認識するヘルパー T 細胞の誘導とその promiscuous エピトープ 第 66 回日本癌学会学術総会 10 月 3-5 日 横浜市