

109 癌遺伝子HER2由来ペプチドを標的とした卵巣癌の免疫学的治療に関する基礎的検討

三重大

奥川利治, 小畑英慎, 豊田長康

【目的】癌遺伝子HER2は多数の卵巣癌で遺伝子増幅または発現の増加が認められ, 正常組織ではその発現がほとんど認められず腫瘍特異性が高いことが知られている. 我々はこれまでにHER2由来ペプチドが個体内で免疫原性を持ち, そのペプチドに対するCTL(cytotoxic T lymphocyte)がHER2発現腫瘍を破壊し得ることをマウスを用いての詳細な解析により明らかにしてきた. 今回我々は, 末梢血由来樹状細胞とHER2由来ペプチドを用いてCTLの誘導を行い, 標的細胞に対する細胞障害活性を検討した. 【方法】1)同意の得られたHLA-A24を有する卵巣癌患者および健康人末梢血由来単核球をGM-CSF, IL-4存在下で培養し, 樹状細胞を調整. 2)得られた樹状細胞にHLA-A24結合モチーフを有するHER2由来ペプチド(合成)をパルスし, 同一人由来末梢血リンパ球をin vitroで感作した. 3)感作リンパ球の各種細胞株に対する細胞障害活性を⁵¹Cr遊離試験にて測定した. 【成績】1)培養により得られた樹状細胞は, CD80を高度に発現していた. 2)HER2由来ペプチド(63-71)をパルスして得られたCTLはHER2陽性癌細胞株/HLA-A24に対し特異的細胞障害活性を示した. 3)またこのCTLは, 卵巣癌細胞株SKOV3/HLA-A3,A28にHLA-A*2402のcDNAを遺伝子導入することにより, その細胞障害活性が増強した. 4)さらにHLA-A,B欠損ヒトB細胞株C1RにHLA-A*2402, HLA-A*0201のcDNAを遺伝子導入したC1R-A*2402, C1R-A*0201細胞にHER2由来ペプチド(63-71)をパルスして標的細胞として用いると, 前者に有意の細胞障害活性を示した.

【結論】HER2由来ペプチド/HLA-A24により卵巣癌を含むHER2陽性腫瘍において, 腫瘍免疫を誘導できる可能性が示唆された.

110 上皮性卵巣癌細胞に対するp53遺伝子導入とCDDP感受性の増強

鳥取大

島田宗昭, 金森康展, 高橋正国, 大石徹郎, 岡田 誠, 皆川幸久, 紀川純三, 寺川直樹

【目的】p53発現アデノウイルスベクターを作製し, 上皮性卵巣癌細胞へのp53遺伝子導入効率とCDDPとの併用効果を明らかにすること.

【方法】ヒトアデノウイルス5型のgenomic DNAを含み, CAG promotorを組み込んだp53発現アデノウイルスベクター(AxCap53)を作製した. p53遺伝子が欠損した上皮性卵巣癌由来株SK-OV-3細胞を用いて, ベクターの形質導入効率, AxCap53によるp53蛋白発現を検索するとともに, AxCap53の細胞増殖抑制効果ならびにAxCap53とCDDPとの併用効果を検討した. 形質導入効率はAxCALacZ感染後の β -Gal染色により判定し, p53蛋白発現はWestern blot法で観察した.

【成績】本ベクターの形質導入効率は25 MOI以上で100%となった. p53蛋白はAxCap53感染24時間後に発現, 48時間後にピークを示し, 14日後に消失した. p53蛋白発現はMOI依存性に増強した. AxCap53はMOI依存性にSK-OV-3の増殖を抑制した. CDDPに対するIC50はMOI依存性に低下し(非感染時: 12.6 μ M, 25MOI: 9.3 μ M, 50MOI: 7.3 μ M, 100MOI: 5.2 μ M), p53遺伝子導入によるCDDP感受性増強がみられた.

【結論】高い形質導入効率を持つp53発現アデノウイルスベクターが作製された. AxCap53とCDDPとの併用はCDDP耐性卵巣癌の新しい治療法となる可能性が示唆された.