

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19791178

研究課題名（和文） 卵巣癌に対する polysomal RNA vaccine の開発

研究課題名（英文） The development of the polysomal RNA vaccine to the ovarian cancer

研究代表者

津田 尚武（TSUDA NAOTAKE）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：60341351

研究代表者の専門分野：婦人科腫瘍、腫瘍免疫

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：RNA、癌ワクチン

1. 研究計画の概要

我々の研究は、卵巣癌由来 polysomal RNA (RNA peptide 複合体) を用いた既存の癌ワクチンと異なる、全く新しい癌ワクチン療法の開発を目的とする。さらに paclitaxel による polysomal RNA の免疫、分子修飾効果を検討し、より強力な細胞傷害性 T リンパ球 (CTL), Natural Killer cell (NK cell) 誘導能をもつ RNA peptide 複合体の開発を研究目的とする

2. 研究の進捗状況

卵巣癌細胞株 SKOV3 の cell lysate から抽出した polysomal RNA をその比重により細分画して、その中でも特に、HER2-neu peptide E75 特異的 CD8 陽性 T cell の誘導効果の高かった heavy polysomal RNA fraction を用いて、その刺激群と非刺激群にて細胞障害性試験 Cr51 release assay を施行した。結果、heavy polysomal RNA fraction 刺激群において、有意な細胞障害性を確認した。また、標的細胞と heavy polysomal RNA 刺激群において、その上清中に炎症性サイトカインである IL-12 の高い産生が ELISA 法を用いて確認された。一方、比重の軽い light polysomal RNA fraction においては同様に IL-12 の産生を認めたが、heavy polysomal RNA fraction と比較してその産生能は軽度であった。この polysomal RNA の未熟樹状細胞での認識メカニズムにユビキチンが関与しているか否かを検討するために、free protein 群, light polysomal RNA 群, heavy polysomal RNA 群を抽出し western blot

法を用いて、抗ユビキチン抗体にて染色したところ、heavy polysomal RNA 群において高いユビキチン化タンパクを認めた。これにより、polysomal RNA の樹状細胞での認識にユビキチン化が関与していることが示唆された。

3. 現在までの達成度

② おおむね当該の研究計画に沿って進行している。

4. 今後の研究の推進方策

細胞障害性試験 Cr51 release assay, 炎症性サイトカイン IL-12 産生を ELISA 法を用いて検討する。

またこのメカニズムに RNA, HSP、ユビキチンが関与しているか否かを検討するためにそれぞれの阻害剤である RNase, Geldanamycin, 抗 CD91 抗体、脱ユビキチン酵素を用いて blocking assay を行い、その主要経路を明らかにする。

卵巣癌初回手術、化学療法前後での患者末梢血と癌組織を採取し、それらから PBMC, 樹状細胞、Polysomal RNA を抽出し、各治療ポイントにおける CTL, NK cell 誘導能を比較検討し、適切な維持免疫療法のタイミングを明らかにする。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 3）

① Matsueda S, Gao H, Efferson CL, Tsuda

N, Ishiyama S, Li Y, Ioannides MG, Fisk B, Peoples GE, Ioannides CG, N-terminally LRMK-linked HER-2 peptides, AE-37 [p776(774-788)] and AE-47 [Ava-F7(776-788)], aid differentiation of E75-TCR+CD8+ cells to perforin-positive cells., Anticancer Research, 有, 29(7), 2009, 2427-2435

②Li Y, Matsueda S, Efferson CL, Tsuda N, Kawano K, Gao H, Peoples GE, Ioannides CG. Distinct patient responses to activation of T-cells by free HER-2, G89 (777-789) and protected LRMK-linked HER-2, {AE-39 [p776 (Ava-774-788)], AE-47 [(Ava-776-788)] and AE-37[p776 (774-788)]} peptides could lead to development of personalized cancer vaccines, Anticancer Research, 有, 2009, 29(1), 41-58.

③Li Y, Ishiyama S, Matsueda S, Tsuda N, Ioannides CG, HER-2 peptides p776 and F7, N-terminal-linked with Ii-Key tetramer (LRMK) help the proliferation of E75-TCR+ cells: The dependency of help on the side chains of LRMK-extended peptide pointed towards the T cell receptor, Oncol Rep, 有, 2008,19(6),1445-52.