

機関番号：12301  
研究種目：基盤研究（C）  
研究期間：2008～2010  
課題番号：20591542  
研究課題名（和文）エフェクターCD8T細胞のアポトーシス制御による癌免疫療法への応用  
研究課題名（英文）Application possibility of cancer immunotherapy by apoptotic regulation of effector CD8T cells  
研究代表者  
茂木 晃 (MOGI AKIRA)  
群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：60455962

## 研究成果の概要（和文）：

腫瘍抗原特異的CD8T細胞の腫瘍投与後における継時的変化にて、長期間CTL活性が維持されることが確認され、腫瘍再発の機序は宿主側ではなく腫瘍側によることが多いことが示唆された。また、腫瘍免疫応答でのエフェクターCD8T細胞のアポトーシスには、Bcl-2を介したシグナルは関与せず、Fas-FasLを介したシグナルが重要であることが明らかとなった。この結果は、今まで明らかにされていない事象である。

さらに、抗原特異的CD8T細胞の活性化誘導細胞死に関与するFasまたはFasLの発現分布の解析を行う目的で、Fas遺伝子変異OT-Iマウス、FasL遺伝子変異OT-IマウスまたはBcl-2過剰発現OT-Iマウスの作製し、それらの形質の確認を行った。また、Fas遺伝子変異OT-I細胞または正常OT-I細胞を正常マウスまたはFas遺伝子変異マウスに経静脈的に移入し、キメラマウスを作製した。

## 研究成果の概要（英文）：

Observation for time course changes of the tumor antigen specific CD8 T-cells after the administration of EG.7 thymoma cells revealed that the CTL activation was maintained for a long term, so it was suggested that the mechanism of the tumor relapse depend on not the host side but the tumor side. Moreover, in the apoptotic cell death of effector CD8T cells in the tumor immune response, it became clear that the signal transduction

through Fas-FasL cascade was important, and it through Bcl-2 was not participating. This result is an event that has not been clarified up to now.

In addition, in order to analyze the expression profile of Fas-FasL involving the apoptosis of the tumor antigen specific CD8 T-cells, Fas gene targeting mutated OT-I mouse, FasL gene targeting mutated OT-I mouse, and Bcl-2 gene overexpressed OT-I mouse were constructed. Moreover, Fas gene targeting mutated OT-I cell or a normal OT-I cell was transfused to the normal mouse or the Fas gene mutation mouse intravenously, and the chimera mouse was constructed.

#### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：外科学、免疫腫瘍学

科研費の分科・細目：外科系臨床科学・外科学一般

キーワード：癌免疫、アポトーシス、抗原特異的 CD8T 細胞、TNF ファミリー、Bcl-2 ファミリー

—

#### 1. 研究開始当初の背景

腫瘍免疫応答では抗原特異的 CD8T 細胞が重

要な役割を担っていることが知られているがその産生・維持動態の詳細については不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

腫瘍免疫応答における抗原特異的 CD8T 細胞の役割の解明。腫瘍免疫応答におけるエフェクターCD8T 細胞のアポトーシスの分子機構を解明。および腫瘍抗原特異的 CD8T 細胞の活性化誘導細胞死におけるメカニズムの解明。

## 3. 研究の方法

C57BL/6 マウスに卵白アルブミン産生胸腺腫 (EG.7) を皮下接種し、15-18 日後に皮下腫瘍を切除、その後の抗原特異的 CD8T 細胞の動態を検討した。gld(FasL 変異)、Bcl-2 Tg または正常マウスに卵白アルブミン(OVA)産生 EL-4 を皮下接種し、経時的に腫瘍径を測定した。Fas 遺伝子変異 OT-I マウス、FasL 遺伝子変異 OT-I マウスまたは Bcl-2 過剰発現 OT-I マウスの作製、Fas 遺伝子変異 OT-I 細胞または正常 OT-I 細胞を正常マウスまたは Fas 遺伝子変異マウスに経静脈的に移入し、キメラマウスの作製。

## 4. 研究成果

腫瘍抗原特異的 CD8T 細胞の腫瘍投与後における継時的変化にて、長期間 CTL 活性が維持されることが確認され、腫瘍再発の機序は宿主側ではなく腫瘍側によることが多いことが示唆された。また、腫瘍免疫応答でのエフェクターCD8T 細胞のアポトーシスには、Bcl-2 を介したシグナルは関与せず、Fas-FasL を介したシグナルが重要であることが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

茂木 晃 (MOGI AKIRA)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60455962

### (2) 研究分担者

浅尾 高行 (ASAO TAKAYUKI)

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40212469

持木 彫人 (MOCHIKI ERITO)

群馬大学・医学部・講師

研究者番号：80312883