

## 富田 雄介 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

肺癌の免疫療法に有用な新規腫瘍関連抗原の同定と免疫学的解析  
(Identification and characterization of novel tumor-associated antigens  
useful for lung cancer immunotherapy)

癌免疫療法は、免疫機構を利用して癌の増殖を抑制する標的療法であり、適切な標的を設定することにより効率よく癌細胞を攻撃し、排除することが可能になると考えられている。本研究は、肺癌と正常肺組織の cDNA マイクロアレイ解析により同定された cell division cycle 45-like (CDC45L) と insulin-like growth factor-II mRNA binding protein 3 (IMP-3) による細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導をマウスを用いた動物実験により検討し、CDC45L と IMP-3 を標的とした癌免疫療法の可能性を探ることを目的として行われた。

cDNA マイクロアレイ解析により、肺癌において高発現する癌関連抗原遺伝子の 1 つとして、*CDC45L* と *IMP-3* が同定された。これら 2 種類の肺癌関連抗原は、成人正常臓器においてほとんど発現を認めなかった。そこで、そのアミノ酸配列を、BIMAS 解析ソフトウェアを用いて解析し、HLA-A24 (*A\*24:02*)、もしくは HLA-A2 (*A\*02:01*) に対し、高い結合能を持つと予想される構造モチーフを有するペプチドを選択して合成した。これらのペプチドを数種類ずつ混合して、健常人の末梢血単核球細胞 (PBMC)、あるいは *HLA-A2* トランスジェニックマウスを用いてスクリーニングを行い、IFN- $\gamma$  ELISPOT 法でペプチド特異的 CTL の免疫応答を観察し、数種類の CTL エピトープ候補を同定した。これらのペプチドを、健常人ならびに肺癌患者由来の CD14 陽性細胞から誘導した樹状細胞に負荷して CD8 陽性細胞を 1 回刺激し、その後ペプチドを負荷した PHA blasts で 2 回追加刺激を行い、IFN- $\gamma$  ELISPOT 法、CD107a mobilization assay、および Cr 放出試験で抗原特異的 CTL 応答の評価を行った。その結果、CDC45L において 3 種類、IMP-3 において 2 種類の CTL エピトープペプチドを決定した。さらに、誘導した CDC45L 特異的ヒト CTL を、ヒト肺癌細胞株 Lu99 を移植した免疫不全マウスに養子免疫したところ、*in vivo* 実験においても著明な抗腫瘍効果が観察された。

審査では、1) CDC45L の肺癌組織型別の発現パターンの相違、2) 2 度目の養子免疫が無効であった理由、3) 肺癌におけるワクチン療法の現状と展望、4) ワクチン療法と分子標的療法などの他の治療法の併用について、5) CTL の機能的同定法の種類と特徴、6) 同定された CTL の抗腫瘍活性、7) 肺癌における HLA class I の発現と CTL 療法の有効性について、などの質疑応答がなされ、申請者からは適切な回答と考察がなされた。

本研究は、肺癌に高発現する新規腫瘍関連抗原として CDC45L と IMP-3 を同定し、これらの癌免疫療法の標的としての有用性を示した点で有意義な研究であり、今後の臨床応用の可能性が期待されることから、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 エイズ学 III 担当教授

岡田 誠治

# 審査結果

学位申請者名：富田 雄介

分野名またはコース名：呼吸器病態学

学位論文題名：

肺癌の免疫療法に有用な新規腫瘍関連抗原の同定と免疫学的解析  
(Identification and characterization of novel tumor-associated antigens  
useful for lung cancer immunotherapy)

指導：興沼 博次 教授  
西村 泰治 教授

判定結果：

可  不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可  不可

平成23年 1月30日

審査委員長 エイズ学III担当教授

岡田誠治

審査委員 呼吸器外科学担当教授

鈴木実

審査委員 泌尿器病態学担当教授

江藤正俊

審査委員 エイズ学V担当准教授

上野貴将