

|          |  |
|----------|--|
| 氏 名      | わた なべ たけ し<br>渡 邊 武 志  |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医 学)  |
| 学位記番号    | 医 博 第 2925 号   |
| 学位授与の日付  | 平成 18 年 1 月 23 日   |
| 学位授与の要件  | 学位規則第 4 条第 1 項該当   |
| 研究科・専攻   | 医学研究科外科系専攻   |
| 学位論文題目   | Identification of <i>Immunoglobulin superfamily 11 (IGSF11)</i> as a novel target for cancer immunotherapy of gastro-intestinal cancers and hepatocellular carcinomas.<br>(消化器癌及び肝細胞癌の免疫療法における新規標的遺伝子 <i>IGSF11</i> の同定)<br>(主査) |
| 論文調査委員   | 教授 野田 亮 教授 杉田 昌彦 教授 千葉 勉   |

### 論 文 内 容 の 要 旨

腫瘍におけるゲノムワイドな遺伝子発現解析は、腫瘍の発生・進展のメカニズムを明らかにするのみならず、新たな診断・治療法の開発の為に有用である。我々は深達度 mp 以上の進行分化型胃癌20症例と、対照となる同一患者の正常組織から顕微鏡下に採取した腫瘍および正常細胞の遺伝子発現プロファイル、ならびに正常29臓器の遺伝子発現プロファイルを、23040遺伝子をスポットした cDNA マイクロアレイを用いて解析した。これらのデータを基に、腫瘍細胞において発現が増加する遺伝子群の中から、心、肝、腎、肺などの生命維持に重要な臓器での発現が比較的少ない新規遺伝子 *CXADR1* (*coxsackievirus and adenovirus receptor like 1*) を同定した。この遺伝子の全長塩基配列を Data base search 及び 5'RACE 法により決定し、翻訳タンパクのモチーフ検索を行ったところ、二つの免疫グロブリン様ドメインと膜貫通領域を有する膜タンパク質 *IGSF11* (*Immunoglobulin superfamily 11*) であることが判明した。この遺伝子を発現ベクターに組み込み NIH3T3 細胞に一過性に強制発現させたところコントロールに比べて細胞増殖を促進させることが認められた。さらに腫瘍細胞における *IGSF11* の発現は siRNA を用いることで抑制され、細胞増殖抑制効果が認められた。Northern blot analysis により精巣、卵巣で豊富に発現していることが示され、*IGSF11* は腫瘍と精巣、卵巣、胎児臓器のみで発現する cancer testis 抗原と考えられた。我々は *IGSF11* の HLA-A\*0201 結合性エピトープペプチドである IGSF11-9-207 (ALSSGLYQC) 及びその改変ペプチド IGSF11-9V (ALSSGLYQV) を用いて IGSF11 に特異的に反応する oligo-clonal CTL を樹立し、HLA-A\*0201 拘束性にペプチドをパルスした標的細胞だけでなく内因性に発現している腫瘍細胞株にも細胞傷害活性を示した。細胞傷害活性の特異性は Cold Target Inhibition Assay および抗体による阻害試験で確認し、CTL 誘導に使用したペプチドがエピトープペプチドであることを証明した。HLA-A\*2402 に関しては、HLA-A\*0201 と同様の手法でエピトープペプチドの同定を試みたが、ペプチド特異的な CTL は誘導することができなかった。*IGSF11* はワクチン療法の候補遺伝子として有望であると考えられた。

これらの結果は消化器癌の発現への新たな知見を示しただけでなくその治療にも有用であると考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は消化器癌で高発現する癌関連遺伝子を同定し、同ペプチドによる癌ワクチン療法の可能性を示したものである。LCM 法により20例の進行胃癌細胞から採取した cDNA をマイクロアレイで解析したところ、*IGSF11* (*Immunoglobulin superfamily11*) 遺伝子が全症例で高発現していた。同遺伝子は大腸癌、肝癌でも高発現していた。*IGSF11* を NIH3T3 細胞に強制発現させると細胞増殖を促進した。また腫瘍細胞株の *IGSF11* 発現を shRNA を用いて抑制すると、細胞増殖抑制効果が認められた。次に *IGSF11* の HLA-A\*0201 結合性エピトープペプチドを用いて IGSF11 特異的 oligo-clonal CTL を樹立した。本 CTL は HLA-A\*0201 拘束性に IGSF11 ペプチドをパルスした標的細胞を傷害するだけでなく、内因性に IGSF11 と HLA-A\*0201 を共発現している腫瘍細胞株にも特異的に細胞傷害活性を示した。

以上の研究は消化器癌の新たな癌関連遺伝子 *IGSF11* を同定し、さらに同ペプチドをもちいた癌ワクチン治療の開発への道を示したものであり、癌治療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成17年11月18日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。