

審査の結果の要旨

氏名 内田 尚孝

本研究は、cDNA マイクロアレイ法で大腸癌に高頻度に高発現することが既に判明している Ring Finger Protein 43 (RNF43)分子について、その免疫原性を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. HLA-A*0201またはHLA-A*2402に結合性を示すRNF43エピトープペプチド候補を用いて、健康人末梢血から *in vitro*でCTLの誘導を行った結果、HLA-A*0201拘束性RNF43-11(IX)(ALWPWLLMA) 及び HLA-A*0201 拘束性RNF43-11(X)(ALWPWLLMAT)、HLA-A*2402拘束性RNF43-721(NSQPVWLCL)ペプチド刺激により、各々当該ペプチドをパルスした標的細胞に強力な細胞傷害活性を認めるCTLクローンを樹立することができた。これらのCTL クローンは、RNF43を内因性に発現し、かつ当該HLAを保持している大腸癌細胞株に対しても高い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によって確認できた。以上より、RNF43-11(IX)、RNF43-11(X)、RNF43-721ペプチドは、RNF43を発現する腫瘍細胞表面にHLA分子と共に呈示されるエピトープペプチドであることが証明された。
2. RNF43-11(IX)、RNF43-11(X)は、配列がC末端アミノ酸1つを除き重複しているが、それぞれから樹立したCTLクローンは、各ペプチドをパルスした標的細胞に対し異なる反応性を示したことにより、異なるT細胞レセプターをもつ可能性が示唆された。

3. 腫瘍組織にRNF43を発現する大腸癌患者末梢血より、RNF43-11(IX)、RNF43-721エピトープペプチドを認識するCTLを誘導できる場合のあることが判明した。それらを認識するCTLラインは、ペプチドをパルスした標的細胞のみならず、RNF43を内因性に発現し、HLAが一致する大腸癌細胞株に対しても高い細胞傷害活性を示した。

以上、本論文は cDNA マイクロアレイ法で大腸癌に高頻度の高発現することが既に判明している RNF43 分子について、その免疫原性の解析から、RNF43 分子が臨床応用可能なエピトープペプチドを有する新規腫瘍抗原であることを明らかにした。本研究は、大腸癌をはじめとする上皮性悪性腫瘍では高い治療効果をもたらす腫瘍抗原の数が限られている現状において、癌免疫療法の発展に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。