

[別 紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 石 崎 秀 信

本研究は、腫瘍新生血管を標的とする新たな治療法として腫瘍新生血管内皮細胞上に強発現する Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 (VEGFR1) を抗原とした抗腫瘍新生血管ワクチン療法について基礎的検討を行い、以下の結果を得ている。

1. HLA 拘束性エピトープペプチドの同定のため、日本人の約 20%を占める HLA-A*0201 および約 60%を占める HLA-A*2402 において HLA class I 分子に結合能の高い順にヒト VEGFR1 蛋白由来エピトープ候補ペプチドを予測し合成した。
2. MHC class I分子の α 1 ドメインと α 2 ドメインをヒトの HLA-A*0201 に置換させた A2/Kb トランスジェニックマウスを用いて、ヒト VEGFR1 由来の HLA-A*0201 拘束性エピトープ候補ペプチドをワクチンすることによりペプチド特異的 CTL の誘導能をスクリーニングした。その結果、3 種類のペプチドで特異的 CTL を誘導することができた。
3. *in vivo* のスクリーニングにより同定した 3 種類のペプチドのうち、2 種類のペプチドで HLA-A*0201 陽性の健常人末梢血単核球から CTL クローンが樹立できた。
4. HLA-A*2402 陽性の健常人末梢血単核球から 1 種類のペプチドで CTL クローンが樹立できた。この CTL クローンは内因性に VEGFR1 を発現する標的

細胞に対して HLA class I 拘束性に細胞傷害活性を示したことから、HLA-A*2402 拘束性のエピトープペプチドであることが同定された。

5. ヒトにおいてペプチド特異的 CTL クローンを樹立できた 2 種類のペプチドを A2/Kb トランスジェニックマウスにワクチンすることにより、背部皮下法において腫瘍新生血管を有意に抑制した。
6. この 2 種類のペプチドを A2/Kb トランスジェニックマウスにワクチンすることにより、皮下腫瘍治療モデルでは癌腫によらず有意な腫瘍増殖抑制効果を認め、肺転移治療モデルにおいても有意な抑制効果を認めた。更に、VEGFR1 由来および VEGFR2 由来エピトープペプチドを併用したワクチンにより抗腫瘍効果の増強が認められた。
7. VEGFR1 を標的としたペプチドワクチンによる明らかな有害事象は認めなかった。
8. がん患者においても VEGFR1 由来エピトープペプチドに反応する CTL が存在することが証明された。

以上本論文は、VEGFR1 のエピトープペプチドを同定することによりその免疫原性を証明した。また、がん患者においても特異的 CTL が誘導されることが証明されたことから、複数の癌腫に対して臨床応用が可能であり、更に VEGFR2 由来エピトープペプチドとのワクチン併用により強力な抗腫瘍効果が期待される。本研究は、これまで報告されていない VEGFR1 を標的とした抗腫瘍新生血管ワクチン療法の有用性を明らかにしたものであり、学位の授与に値するものと考えられる。