




論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	吉田 誠
論文担当者	主査 大村谷 昌樹 
	副査 黒田 悦史 
	副査 池田 正孝 
学位論文名	Anti-tumor effect of antibody-drug conjugate targeting cell adhesion
	molecule 1 on GIST cells representing small intestinal GIST
	小腸 GIST の特性を有する GIST 細胞に対する細胞間接着分子の
	CADM-1 を標的とした抗体薬物複合体の抗腫瘍効果
論文審査の結果の要旨	
<p>小腸 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は胃 GIST と比較して再発頻度が高く予後不良で、再発リスク分類でも原発部位が評価項目に挙げられている。またイマチニブなど分子標的薬が使用されているが、二次耐性を獲得することが多く、他の機序に基づく治療法が求められている。申請者は、細胞間接着分子の cell adhesion molecule 1 (<i>CADM-1</i>) が小腸 GIST で高発現していることを報告したが、本研究では <i>CADM-1</i> を標的とした抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate, ADC) が、<i>CADM-1</i> を発現するヒト GIST 細胞に対して抗腫瘍効果を示すかどうかを検討した。</p> <p>抗 <i>CADM-1</i> 抗体にモノメチルアウリスチン E (MMAE) を結合させた anti-CAD-ADC を用い、腫瘍細胞は <i>CADM-1</i> 発現 (-) の胃由来 GIST-T1 細胞に <i>CADM-1</i> cDNA を遺伝子導入して小腸 GIST の特性を再現した GIST-T1-CAD 細胞、そして GIST-T1-CAD 細胞にさらにルシフェラーゼ遺伝子を導入した GIST-T1-CAD-Luc 細胞を用いた。</p> <p><i>In vitro</i> 実験系において、anti-CAD-ADC は GIST-T1-CAD 細胞に顕著な細胞傷害活性を示した。GIST-T1 細胞と GIST-T1-CAD 細胞をヌードマウスに皮下投与し、皮下腫瘍を形成させた <i>in vivo</i> 実験系では、anti-CAD-ADC の尾静脈投与により、GIST-T1-CAD 細胞が形成した腫瘍では抗腫瘍効果を示した。また、GIST-T1-CAD-Luc 細胞を SCID マウスの腹腔内に注入した腹膜播種の <i>in vivo</i> 実験系では、anti-CAD-ADC の腹腔内投与により、<i>in vivo</i> imaging system (IVIS) によるルシフェリン発光強度の低下 (腫瘍の縮小) を認めた。anti-CAD-ADC は <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> の両実験系で <i>CADM-1</i> を発現するヒト GIST 細胞に対して抗腫瘍効果を示し、また、臓器障害も低いことが見込まれた。これらの結果から、<i>CADM-1</i> を発現する小腸 GIST に対して有望な治療選択となることが期待される。このように本研究は <i>CADM-1</i> が小腸 GIST に対する新たな分子標的治療の対象となり得ることを示す臨床的意義が高い研究であることから、学位論文に値すると判断した。</p>	