

氏名	薬師寺 宏匡
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6082 号
学位授与の日付	令和元年 12 月 27 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Novel single - chain variant of antibody against mesothelin established by phage library (ファージライブラリーにより樹立された新規抗メソセリン scFv 抗体)
論文審査委員	教授 鵜殿平一郎 教授 阪口政清 教授 平木隆夫

学位論文内容の要旨

メソセリン (MSLN) は、細胞膜表面に存在する糖タンパク質であり、さまざまな癌で過剰に発現している。

単クローナル抗体 (mAbs) は、癌の検出と治療に重要な役割を果たしている。

既に中皮腫に対して臨床試験が実施されている MSLN mAb も存在する。mAb は有用であるが、滞留時間が長い、肝臓へ蓄積するなどの望ましくない特性も有している。

しかしながら、一本鎖抗体 (scFv) のような低分子抗体は mAb と同様に抗原特異性を有し、製造が容易かつ速やかに体外に排出される特性を有している。

本研究では、ファージライブラリを構築しヒト MSLN に対する特異性を有する scFv を作成した。作成された scFv は PET-CT イメージングにより従来の mAb よりも迅速かつ特異的にがん組織へ移行し、速やかに体外に排出されることが確認された。

重要な点は、これらの改善された体内動態により、わずか 3 時間で PET による腫瘍の可視化が可能となったことである。

これらの結果は、著者が確立した scFv が特定のがんの画像診断に大きな改善をもたらすことを示唆している。

論文審査結果の要旨

メソセリン (MSLN) は、正常細胞では胸膜、腹膜などの中皮細胞の細胞膜表面に GPI アンカーによって発現する一種の分化抗原であるが、それ以外の細胞においても癌化に伴い細胞膜表面に発現されるようになる。

本研究では、ヒト MSLN に対する抗体遺伝子を扁桃腺 B 細胞から増幅し、その V_H および V_L 遺伝子から single-chain fragment of variable region (scFV) 抗体をコードする遺伝子として発現ベクターに組み込み、CHO 細胞に遺伝子導入して分泌産生できるようにした。得られたヒト MSLN 特異的 scFV 抗体を ⁸⁹Zr-deferoxamine で標識し、xenograft 固形腫瘍をごく短時間で in vivo イメージングできることを明らかにした。

委員からは、scFV 抗体発現ベクター中に存在するリンカーおよび His tag 構造に関する質問、さらにはイメージング効率に関する質問等がなされたが、適切な質疑応答がなされた。

本研究は、ヒト MSLN に対して scFV 抗体を作成し、かつ、生体内の固形癌を短時間でイメージングできることを初めて証明したものであり、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。