

ID No.	104
研究課題名	新規肺がんペプチドワクチン療法の臨床開発研究
研究代表者	柏木 厚典 (滋賀医科大学・病院長)
研究組織 受入教員 研究分担者	松田 浩一 (東京大学医科学研究所・准教授) 醍醐 弥太郎 (滋賀医科大学・教授) 中村 祐輔 (東京大学医科学研究所・特任教授)
研究報告書	
(1) 肺がんの分子病態の解明と肺がんペプチドワクチンの開発 肺がん組織や複数の固形がんで高頻度・高レベルに発現する oncoantigen を同定してその臨床応用に向けた機能解析を実施した。これらの研究成果の一部については、第 69～71 回日本癌学会総会 (28 題)、第 8～10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (6 題)、2010～2012 米国癌学会 (AACR : 6 題)、2010～2012 米国臨床腫瘍学会 (ASCO : 6 題)、第 56～57 回日本人類遺伝学会大会 (3 題) で発表した。また 15 個の oncoantigen (DKK1, CDCA5, UHRF1, WDHD1, TBC1D7, CSTF2, EBI3, CHODL, KIAA0101, MAD2, CDC45, OIP5, CDC20, TMEM209, MMS22L 等) につき、発がん機構に関する詳細な機能解析やバイオマーカーとしての検証を行い国際雑誌に論文発表した (成果発表欄参照)。また一部の oncoantigen からエピトープ抗原ペプチドの同定に成功した。新規の肺癌関連遺伝子を同定し、Nature Genetics 誌に 2 編、Nature Communications 誌に 2 編の論文を報告した。 (2) 肺がんペプチドワクチンを用いた臨床試験の実施と安全性・免疫学的反応の検証 肺がん患者を対象とする下記 3 課題の第 I 相臨床試験を滋賀医科大学において実施した。 ・標準療法不応の非小細胞肺癌に対する HLA-A24 拘束性新規腫瘍抗原エピトープペプチドを用いた腫瘍特異的ワクチン療法 ・標準療法不応の非小細胞肺癌に対する HLA-A02 拘束性新規腫瘍抗原エピトープペプチドを用いた腫瘍特異的ワクチン療法 ・標準療法不応の小細胞肺癌に対する HLA-A24 拘束性新規腫瘍抗原エピトープペプチドを用いた腫瘍特異的ワクチン療法	
成果発表 <論文>	
1. Tanikawa C, Espinosa M, Suzuki A, Masuda K, Yamamoto K, Tsuchiya E, Ueda K, <u>Daigo Y</u>, <u>Nakamura Y</u>, <u>Matsuda K</u>. Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PADI4 pathway. Nature Communications 3: 676, 2012. 2. Cho HS, Shimazu T, Toyokawa G, <u>Daigo Y</u>, Maehara Y, Hayami S, Ito A, <u>Masuda K</u>, Ikawa N, Field HI, Tsuchiya E, Ohnuma S, Ponder BA, Yoshida M, <u>Nakamura Y</u>, Hamamoto R. Enhanced HSP70 lysine methylation promotes proliferation of cancer cells	

through activation of Aurora kinase B. Nature Communications 3: 1072, 2012.

3. Shiraishi K, Kunitoh H, Daigo Y, Takahashi A, Goto K, Sakamoto H, Ohnami S, Shimada Y, Ashikawa K, Saito A, Watanabe S, Tsuta K, Kamatani N, Yoshida T, Nakamura Y, Yokota J, Kubo M, Kohno T. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. Nature Genetics 44: 900-903, 2012.
4. Fujitomo T, Daigo Y, Matsuda K, Ueda K, Nakamura Y. Critical Function for Nuclear Envelope Protein TMEM209 in Human Pulmonary Carcinogenesis. Cancer Res 72: 4110-4118, 2012.
5. Koinuma J, Akiyama H, Fujita M, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y. Characterization of an Opa interacting protein 5 involved in lung and esophageal carcinogenesis. Cancer Sci 103: 577-586, 2012.
6. Nguyen MH, Ueda K, Nakamura Y, Daigo Y. Identification of a novel oncogene, MMS22L, involved in lung and esophageal carcinogenesis. Int J Oncol 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]
7. Kusakabe K, Ide N, Daigo Y, Itoh T, Higashino K, Okano Y, Tadano G, Tachibana Y, Sato Y, Inoue M, Wada T, Iguchi M, Kanazawa T, Ishioka Y, Dohi K, Tagashira S, Kido Y, Sakamoto S, Yasuo K, Maeda M, Yamamoto T, Masayo Higaki M, Endoh T, Ueda K, Shiota T, Murai H, Nakamura Y. Diaminopyridine-Based Potent and Selective Mps1 Kinase Inhibitors Binding to an Unusual Flipped-Peptide Conformation. ACS Med Chem Lett 3: 560-564, 2012.
8. Kato T, Daigo Y, Aragaki M, Ishikawa K, Sato M, Kaji M. Overexpression of KIAA0101 predicts poor prognosis in primary lung cancer patients. Lung Cancer 75:110-118, 2012.
9. Kato T, Daigo Y, Aragaki M, Ishikawa K, Sato M, Kaji M. Overexpression of CDC20 predicts poor prognosis in primary non-small cell lung cancer patients. J Surg Oncol 106: 423-430, 2012.
10. Cho HS, Toyokawa G, Daigo Y, Hayami S, Masuda K, Ikawa N, Yamane Y, Maejima K, Tsunoda T, Field HI, Kelly JD, Neal DE, Ponder BA, Maehara Y, Nakamura Y, Hamamoto R. The JmjC domain-containing histone demethylase KDM3A is a positive regulator of the G(1)/S transition in cancer cells via transcriptional regulation of the HOXA1 gene. Int J Cancer 131: E179-189, 2012.