

氏名(本籍)	こ ばやし あき ひこ 小林 昭彦 (東京都)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 4834 号		
学位授与年月日	平成 20 年 7 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Allogenic MHC Gene Transfer Enhances an Effective Antitumor Immunity in the Early Period of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (固形がんに対する自家造血幹細胞移植と同種主要組織適合抗原遺伝子導入治療の複合療法の開発)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	二 宮 治 彦
副 査	筑波大学准教授	博士 (医学)	森 下 由紀雄
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	大 越 靖
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	清 水 律 子

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

固形がんの多くの症例が免疫療法に抵抗性である。その理由として、固形がんの抗原系は、宿主の免疫系に対して被認識性が悪い、免疫寛容が成立しているなどが考えられている。現在、主として米国で臨床研究が進んでいる同種主要組織適合抗原 (alloMHC) 遺伝子導入は、腫瘍局所に alloMHC を導入・発現させて、allo 細胞障害性 T 細胞 (CTL) による拒絶反応を誘導、併せて腫瘍局所での腫瘍関連抗原 (TAA) の認識を促進して、腫瘍特異的 CTL を誘導しようとするものである。しかし固形がんにおいては、しばしば、上記のような局所での免疫寛容のために、臨床上有効な抗腫瘍免疫反応の誘導に至らないことが多い。

このような寛容を破壊し免疫系を再設定する治療法として、自家造血幹細胞移植が現在注目されてきている。リンパ球減少上体にある個体では、リンパ球数のホメオスタシスを保つために、ウイルス抗原や自己抗原など既にある程度反応性を有しているリンパ球が急速に増加する「ホメオスタティック・プロリフェレーション」という現象があることが明らかとなっており、その際、個体が担がん状態にあると、TAA を認識して腫瘍特異的 T 細胞が増殖し、抗腫瘍効果を発揮することがありうる事が報告されている。

alloMHC 遺伝子の腫瘍への導入による抗原性の強化と、新しい細胞免疫療法として期待されている自己造血幹細胞移植とを併用して、ドナー免疫系による抗腫瘍効果を高める免疫遺伝子・細胞複合療法の基礎開発を目的とした。

(対象と方法)

BALB/c マウスの同系造血幹細胞移植モデルにおいて、レシピエントに同系の大腸がん細胞 (CT26) や腎がん細胞 (Renca) を接種し、複合療法が安全性に優れ相乗的な抗腫瘍効果を発揮することを明らかにする。また、造血幹細胞移植前担がんモデルや再発予防モデル、遠隔転移モデル等の実際の臨床病態に即した動物モデルを用いて、複合療法の有効性と安全性に関してさらに検討を加えると共に、抗腫瘍効果を増強する目的で alloMHC 遺伝子による preimmunization やリンパ球輸注療法の併用効果も検討した。さらに、ホメオス

タテック・プロリファイレーションによる抗腫瘍免疫獲得の機序を明らかとするために、腫瘍に浸潤する免疫細胞の解析やサイトカインの発現状態の検討にも取り組んだ。

(結果)

同系造血幹細胞移植後 CT26 を皮下接種したモデルでは、CT26 の増殖抑制を認めたが、その効果は 30 日間程度しか持続せず、その後急速に増大し予後改善には寄与しなかった。それに対し、同系造血幹細胞移植後早期に、皮下接種した腫瘍に alloMHC 発現プラスミドを直接注入したモデルでは、明らかな腫瘍増殖抑制効果を認め、予後を改善した。対照としてコントロールプラスミドを腫瘍内注入したマウスの予後改善は認めなかった。また、この治療法による明らかな副作用は認めなかった。同様の抗腫瘍効果は Renca に対しても認めた。さらにこの複合療法は、別の部位に皮下接種した腫瘍にも抗腫瘍効果を及ぼした。複合療法により、皮下腫瘍が完全に消失したマウスに、2 カ月後 CT26 と Renca を皮下接種したところ、全例において Renca は腫瘍が形成・増殖したのに対し、CT26 は腫瘍が形成されなかった。この複合療法による抗腫瘍効果は、主に、T 細胞と NK 細胞によっていることを *in vitro* の細胞障害性試験と *in vivo* 細胞除去試験により明らかにした。

(考察)

現在までに、自家造血幹細胞移植と遺伝子、および細胞免疫療法の複合療法の有効性がいくつかの動物モデルにおいて報告されている。腫瘍特異的 T 細胞はほとんどが多クローン性である、ひとつの腫瘍においても多様な TAA が発現しているなどの理由から、実際の臨床では様々な腫瘍反応性 T 細胞の *in vivo* での刺激が重要である。この点において、alloMHC 遺伝子導入治療は *ex vivo* で免疫担当細胞と腫瘍細胞を操作する必要もなく、様々な固形がんに対して有効性を発揮できるという利点がある。

(結論)

固形がんに対する自家造血幹細胞移植と alloMHC 遺伝子導入治療の複合療法は、長期間有効かつ安全であることを証明した。

審査の結果の要旨

1. alloMHC 遺伝子導入と造血幹細胞移植の複合療法が、実験動物モデルにおいて有効な抗腫瘍治療法であることを示している。
2. 腫瘍関連抗原 (TAA) が alloMHC の導入 + 造血幹細胞移植によって担がん個体における免疫寛容を脱し免疫系による排除を受けようになったであろうとする推論は成り立つが、MHC 遺伝子導入ががん細胞における TAA 認識開始機序については不詳である。MHC 導入された腫瘍以外の腫瘍の TAA をも抑制する腫瘍特異的免疫の誘導がより臨床的・効果的であると考えられる。
3. 造血幹細胞移植は必ずしも安全な治療法ではないため、より侵襲の少ない免疫細胞療法による抗腫瘍療法の開発を目指してほしい。

学位論文審査委員会において審査委員全員の出席のもとに最終試験を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。