

氏 名	善光 純子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博乙第 2838 号
学位授与年月日	平成 29 年 5 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学位 論文 題名	末梢皮下腫瘍に対する局所的放射線照射により脳内に誘導される「アブスコパル効果」に関する研究
主 査	筑波大学教授 工学博士 榮 武二
副 査	筑波大学教授 博士（獣医学） 杉山 文博
副 査	筑波大学教授 博士（医学） 磯辺 智範
副 査	筑波大学准教授 博士（医学） 山本 哲哉

論文の内容の要旨

善光純子氏の博士学位論文は、局所的放射線照射によるアブスコパル効果について実験的研究を行ったものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者は、末梢腫瘍への放射線照射によって、頭蓋内の腫瘍へアブスコパル効果が及ぶかどうか、さらに腫瘍抗原特異的なリンパ球が頭蓋内に移植した腫瘍細胞に対してどのように作用するかを検証している。

（材料と方法）

著者は、Kusabira Orange 蛍光タンパク質遺伝子を導入した悪性膠芽腫 GL261-mKO 細胞を樹立し、同系のアルビノ C57BL/6 マウスに移植する腫瘍モデルを用いて解析している。更に、免疫組織化学染色により CD8 陽性細胞の頭蓋内への浸潤を、また脾臓細胞からの IFN- γ の放出を ELISPOT assay により解析している。

（結果）

著者の実験により以下の結果が得られている。*in situ* vaccination を施したマウスの局所コントロール群では、頭蓋内へ移植した腫瘍細胞は全例で拒絶された。一方局所再発群では頭蓋内の腫瘍は生着し、急激な増殖が見られ、生存期間は有意に短縮した。局所コントロール群に同種または異種腫瘍細胞を再移植すると異種腫瘍細胞は増殖したが、同種腫瘍細胞は再び拒絶された。局所コントロール群では CD8 陽性 T 細胞の頭蓋内への浸潤が認められたが、局所再発群と脳腫瘍モデルでは認められなかった。抗原刺激による脾臓細胞からの IFN- γ 産生は、局所コントロール群で有意に高かった。

（考察）

局所コントロール群では、腫瘍抗原特異的な抗腫瘍免疫が活性化され、それによって脳内へもアブス

コパル効果が及んで、頭蓋内に移植した腫瘍が拒絶されたことが示唆されている。

（結論）

著者により、GL261-mKO マウス腫瘍モデルにおいて *in situ vaccination* の有効性が確認され、特に局所制御が全身的な腫瘍免疫反応のバランスに大きく影響することが示唆されている。また、脳腫瘍に対しても腫瘍免疫療法の有効性が示され、照射による免疫反応を賦活するために、免疫アジュバントや免疫チェックポイント阻害剤との複合療法が有効である可能性が示唆されている。

審査の内容の要旨

（批評）

本論文は、がんに対する局所放射線治療が全身的な抗腫瘍免疫作用を活性化するアブスコパル効果を調査するため、マウスを使った新たなモデルを提案し、実験的研究を行った成果を報告したものである。論文では更に腫瘍抗原特異的なリンパ球の作用に関するデータなどが示されており、当該効果のメカニズムに関する検討が行われた。

本研究の成果は、蛍光によりマウスの頭蓋内腫瘍の増殖を観察する手法でアブスコパル効果の調査を行う実験モデルを実現したことである。ここでは蛍光タンパク質の発現を示す GL261 細胞株を樹立し、マウス頭蓋内と大腿皮下へ移植し、大腿局所に 20Gy の X 線照射を行い、両方の部位での腫瘍細胞の増減が調べられた。結果、アブスコパル効果を示す局所コントロール群と、示さない局所再発群に分かれることが示された。また、体外で X 線照射を行った同細胞株を大腿皮下に移植したマウスの実験でも、同種の効果が示された。大腿局所に X 線照射を行って長期生存したマウスについては、腫瘍特異的な免疫記憶が獲得されていることが再移植実験で示された。

更に、摘出した脳の免疫組織化学染色により CD8 陽性細胞の免疫機能への寄与が示されている。最後に、脾臓細胞からの IFN- γ の放出が調べられ、他の結果と矛盾しないことが示された。

局所再発群の著しい免疫不応答状態については、放射線照射後の腫瘍の予期せぬ再増殖“Phoenix rising”との類似が課題として示され、他の免疫治療との組み合わせの可能性が議論されている。

本論文の新しいマウス実験モデルにより、大腿皮下腫瘍に X 線照射し治癒した場合、頭蓋内にもアブスコパル効果が及ぶことが明らかにされ、局所の腫瘍制御が、全身的な腫瘍免疫反応のバランスに大きく影響することが示唆された。

以上、本論文には、臨床上有用な研究成果が十分な考察とともにまとめられており、その信頼性が十分に検証されていると判定できる。

平成 29 年 3 月 9 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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