

氏名	田代 雄一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	理学
学位授与番号	博甲第4567号
学位授与の日付	平成24年 3月23日
学位授与の要件	自然科学研究科 バイオサイエンス専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Approach to the cellular therapy using the novel multifunctional immune cells (多機能性免疫細胞を応用した細胞治療へのアプローチ)
論文審査委員	准教授 竹内栄 教授 高橋純夫 教授 坂本竜哉

学位論文内容の要旨

近年注目されている新しいがん治療法として、がんペプチド療法と細胞免疫療法がある。しかし、これまでのところ、いずれも数種類のがんに対する実績しか得られておらず、多種多様ながんに対応できる治療法の確立が望まれている。

新規制御性 T 細胞 HOZOT は、造血幹細胞を含まない臍帯血画分 (CD34 画分) をマウスストローマ細胞 (ST2) と共培養することで得られた細胞集団である。HOZOT は、制御性 T 細胞マーカーである FOXP3、ヘルパー T 細胞マーカーの CD4、および細胞傷害性 T リンパ球マーカーの CD8 を発現し、サブレッサー活性、ヘルパー細胞活性、細胞傷害活性を併せ持つことが報告されている。本研究では、HOZOT の細胞傷害活性に注目して、HOZOT を用いた新しい細胞治療の可能性を検討した。

HOZOT とヒト大腸がん細胞株 WiDr を共培養すると、培養開始後 30 時間で WiDr のコロニーは解離し、細胞数も減少した。HOZOT は癌腫、肉腫、中皮腫、膠芽腫など、様々なヒト悪性腫瘍細胞株に対しても細胞傷害活性を示したが、正常ヒト皮膚上皮細胞に対しては全く細胞傷害活性を示さなかった。HOZOT がヒト悪性腫瘍細胞株に対して細胞傷害活性を示すために必要な細胞数 (標的細胞株との比率) は従来の細胞傷害性細胞の場合よりも低いことから、HOZOT はより強力なヒト腫瘍細胞傷害性細胞として利用できる可能性が示唆された。

HOZOT のヒト悪性腫瘍細胞に対する細胞傷害活性の作用機序を調べるため、従来の細胞傷害性細胞の抗原認識やシグナル伝達に係わる分子を抗体で中和したり、インヒビターを用いてブロックしたりしたが、HOZOT の細胞傷害活性に変化はみられなかった。このことから、HOZOT は既存の細胞傷害性細胞とは異なるメカニズムで腫瘍細胞を傷害する可能性が示唆された。

HOZOT を WiDr の異種間移植によってがん化させたマウスに移植したところ、対照群では WiDr の顕著な腹膜播種や、肺、肝臓への転移が見られたが、HOZOT 処理マウスでは腫瘍巣の根絶や腹水の有意な減少、生存期間の延長が観察された。これらのことから、HOZOT は in vivo で腫瘍抑制に働く可能性が示唆された。

本研究により HOZOT は従来の細胞傷害性細胞よりも強い細胞傷害活性を持ち、マウスにおいて in vivo で腫瘍の駆逐、生存期間の延長に働くことが分かった。これにより、HOZOT が細胞免疫療法における新規かつ強力なツールとなる可能性が強く示唆された。

論文審査結果の要旨

新規制御性 T 細胞 HOZOT は、造血幹細胞を含まない臍帯血画分由来の細胞集団である。HOZOT は、制御性 T 細胞、ヘルパー T 細胞、および細胞傷害性 T リンパ球のそれぞれのマーカーを発現し、サプレッサー活性、ヘルパー細胞活性、細胞傷害活性を併せ持つことが報告されている。本研究では、HOZOT の細胞傷害活性に注目して、HOZOT を用いた新しい細胞治療の可能性を検討した。

HOZOT とヒト大腸がん細胞株 WiDr を共培養すると、培養開始後 30 時間で WiDr のコロニーは解離し、細胞数も減少した。HOZOT は様々なヒト悪性腫瘍細胞株に対しても細胞傷害活性を示したが、正常ヒト皮膚上皮細胞に対しては全く細胞傷害活性を示さなかった。HOZOT がヒト悪性腫瘍細胞株に対して細胞傷害活性を示すために必要な細胞数は従来の細胞傷害性細胞の場合よりも低いことから、HOZOT はより強力なヒト腫瘍細胞傷害性細胞として利用できる可能性が示唆された。HOZOT の細胞傷害活性の作用機序を調べるため、従来の細胞傷害性細胞の抗原認識やシグナル伝達に係わる分子を抗体で中和したりインヒビターでブロックしたりしたが、傷害活性に変化はみられなかった。このことから、HOZOT は既存の細胞傷害性細胞とは異なるメカニズムで腫瘍細胞を傷害する可能性が示唆された。HOZOT を担がんマウスに移植したところ、対照群では顕著な腹膜播種や、肺、肝臓への転移が見られたが、HOZOT 処理マウスでは腫瘍巣の根絶や腹水の有意な減少、生存期間の延長が観察された。これらのことから、HOZOT は *in vivo* で腫瘍抑制に働く可能性が示唆された。

以上により、HOZOT が細胞免疫療法における新規かつ強力なツールとなる可能性が強く示唆された。

本研究成果は、がん治療に重要な新知見を与える有用なものであり、学術上の貢献も大きいと評価されることから、博士の学位に値すると結論された。