




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 葉 第 204 号	氏 名	木 宿 昌 俊
審査委員	主 査	土 屋 浩 郎	
	副 査	滝 口 新 介	
	副 査	水 口 和 生	

学位論文題目

臨床応用を目的とした腫瘍免疫系を用いた抗腫瘍効果に関する検討

審査結果の要旨

近年、樹状細胞療法とがん抗体療法が腫瘍免疫療法として注目されている。今回、申請者はこれら2つの治療法の臨床応用を目的とした腫瘍免疫系を用いた抗腫瘍効果を検討した。

内皮由来血管成長因子 (VEGF) は強い血管内皮増殖作用および遊走活性作用を有し、腫瘍細胞の増殖・転移に中心的役割を担っており、癌患者において血中 VEGF 量と腫瘍の悪性度や予後に正の相関がある。ところで VEGF の可溶性血管内皮細胞成長因子受容体・1(sVEGFR-1)は VEGF の捕捉と腫瘍増殖抑制効果を有し、近年ヒト単球が sVEGFR-1 を産生することが報告された。申請者が属する徳島大学病院では樹状細胞を用いた腫瘍免疫療法を行っており、また樹状細胞は単球から分化・誘導する細胞であることから、単球由来樹状細胞を用いたより有効ながん免疫療法の実現を目的として、樹状細胞の sVEGFR-1 産生能とそれに伴う抗血管新生作用について検討した。その結果、TNF 刺激・成熟化ヒト単球由来成熟樹状細胞 (TNF-DC) が sVEGFR-1 を産生すること、および *in vitro*において TNF-DC 培養上清が管腔形成を抑制し、PC14 播種 SCID マウスモデルにおいても TNF-DC 群が腫瘍増大および腫瘍組織内血管新生を有意に抑制することを見出し、樹状細胞が sVEGFR-1 を高濃度に産生していることを初めて明らかにした。これらの結果は今後 sVEGFR-1 を高産生する樹状細胞を用いることで、より効果的な抗腫瘍免疫療法の可能性を示唆している。

次に、悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発を目的として、悪性胸膜中皮腫における podoplanin の発現解析を行うとともに、抗ポドプラニン抗体 (NZ-1) およびその改変型抗体であるラット・ヒト型キメラ抗体 (NZ-8) の抗腫瘍効果について検討を行った。その結果 NZ-1 は CDC 活性および Rat NK 細胞をエフェクターとした ADCC 活性を誘導すること、また NZ-8 により human MNC (単核球) をエフェクターとした ADCC 活性が誘導され、抗 podoplanin 抗体がヒトの免疫細胞を介して抗腫瘍効果を発現することから、podoplanin はヒト悪性胸膜中皮腫における発現頻度が高く、治療標的としての有用性が高いことを明らかにした。

以上、本研究内容は独創的かつ臨床薬学的にも有意義であり、医療ニーズに即した新規癌治療法の確立に大きく寄与すると考えられ、本論文を博士論文として相応しいと判定した。