

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

相田 紘一郎

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

題目 Suppression of Tregs by Anti-Glucocorticoid Induced TNF Receptor Antibody Enhances the Antitumor Immunity of Interferon- α Gene Therapy for Pancreatic Cancer
(抗グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体抗体による制御性 T 細胞の抑制は膵癌に対する IFN- α 遺伝子治療による抗腫瘍免疫を増強する)

掲載誌 Cancer Science 2014; 105, 159-167

主査 伊東 文生

副査 鈴木 登

副査 松本 伸行

[論文の要旨・価値]

膵癌は化学療法の治療効果が乏しく、新規治療法の開発が望まれている。インターフェロン- α (IFN- α) は細胞死の誘導や免疫反応の増強などにより抗腫瘍効果を誘導する。一方、免疫寛容環境により、免疫療法の効果は減弱される。申請者らは、制御性 T 細胞 (Treg) の抑制による IFN- α 遺伝子導入抗腫瘍効果の増強を検討した。膵癌細胞 Pan02 を両側下腿皮下に移植した担癌マウスモデルを作製した。単独治療群は、担癌マウス右腫瘍へアデノウイルスベクターを用いて IFN- α 遺伝子を導入した。併用療法群では、担癌マウスに、Treg を抑制するとされる抗グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体抗体 (抗 G1TR 抗体) を腹腔内投与した。本研究は、独立行政法人国立がん研究センター動物実験倫理委員会 (実験承認番号 A11M1-12 号) の承認を得、同動物実験指針に基づいて行われた。担癌マウスの腫瘍に IFN- α 遺伝子を導入することで、対象群に比較し、用量依存性に抗腫瘍効果を認めた ($p < 0.05$)。併用療法を行った群では、IFN- α および抗 G1TR 抗体単独治療群に比較し、IFN- α 遺伝子を導入した右腫瘍のみならず ($p = 0.0026$, $p = 0.00016$)、導入していない左腫瘍においても抗腫瘍効果が増強した ($p = 0.0044$, $p = 0.00016$)。腫瘍組織の免疫染色から、併用療法群は IFN- α および抗 G1TR 抗体単独治療群に比較して腫瘍への Treg の浸潤が抑制され、一方で CD4 および CD8 陽性細胞が増加していた。腫瘍に浸潤する Treg は脾臓内に比較し CCR5 を高率に発現していた ($p < 0.0057$)。抗 G1TR 抗体を投与したマウス脾臓内では CCR5 を発現している Treg は非投与群に比べ減少していた ($p < 0.05$)。培養脾細胞に抗 G1TR 抗体を投与したところ、Treg では non-Treg に比較して有意に CCR5 発現率が減少していた ($p = 0.00023$)。本論文は遺伝子治療に抗免疫寛容を組みあわせ、抗腫瘍効果の増強を確認したもので、十分に価値の高いものと考えられた。

[審査概要]

学位審査は平成 26 年 2 月 24 日午後 2 時より、主査、副査、力石教授はじめ 4 名の陪席のもと行われた。パワーポイントによる約 15 分間の発表の後、45 分の質疑応答を行った。主な質問項目は 1) Treg による腫瘍抑制の実態は何であると考えるか 2) 人がんで同様のことが起こると想定されるか 3) CCR5 に注目したのは何故か 4) 臨床応用への次のステップは 5) 遺伝子治療を行う上でアデノウイルスベクターの妥当性などきわめて多岐にわたる質問がでたが、申請者はほぼ適切に回答した。英語については、関連論文の一部を英訳していただき適切に和訳できた。以上より、相田紘一郎君は学位授与に値すると判断した。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

免疫療法全般に、秀でた専門知識を有していた。膀胱癌細胞、大腸癌細胞にも知識を有していた。

2) 研究能力

ヒトおよびマウスの実験系の両者に適切に返答し十分な知識があった。また、全ての実験系の説明は淀みなく行われ、自身が行った研究であることが示された。

3) 発表能力

パワーポイントスライドはよく工夫され、難解な実験系がわかりやすくなっていた。また、ゆっくりと解説するように発表し、その発表能力は高かった。

4) 研究意欲

多くの実験系をこなしていることから、研究意欲が伺えた。また、今後の研究発展にも触れ、十分な研究意欲があった。

5) 態度・人柄

受け答えは非常に真摯で、相手の質問意図を忖度したもので、態度・人柄は問題ないものと思われた。