

[別紙2]

審査結果の要旨

氏名 高橋 聡

近年、悪性腫瘍に対する遺伝子治療の臨床開発を目指した研究が、精力的に行なわれている。一方で、造血器悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植を含めた放射線療法や化学療法などの治療効果は未だ十分とは言えず、新しい治療の開発が急務となっている。

本研究では、まずアデノウイルス(Ad)ベクターによる B リンパ球系悪性細胞への遺伝子導入法について基礎的検討をおこなった。次に、今回の検討によって開発された方法を用いて、ヒト CD40 リガンド(CD40L) 遺伝子およびヒトインターロイキン2(IL2) 遺伝子を導入したヒト患者由来の B リンパ球系悪性細胞の免疫原性の変化について検討を行なった。この研究により得られた主な結果は以下のようなものである。

1. B リンパ球系悪性細胞をヒト線維芽細胞株(MRC-5)と共培養することにより、腫瘍細胞上のAd5型レセプターのひとつであるインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 分子の発現が上昇し、Ad5ベクターを用いた効率の良い遺伝子導入が可能であることを明らかにした。
2. 上記の方法を用いて、患者由来のB細胞性慢性リンパ性白血病(CLL)細胞へのヒトCD40L遺伝子およびヒトIL2遺伝子を導入した腫瘍細胞の免疫原性の変化について、特に患者自己Tリンパ球による腫瘍免疫応答に焦点をあてて検討した。CD40LもしくはIL2分子単独の遺伝子導入腫瘍細胞は明らかに自己T細胞のDNA合成能およびIFN γ 産生能を刺激し、これらの遺伝子導入細胞を組み合わせた場合は、T細胞刺激効果がさらに増すことが確認された。これは、in vivoにおけるT細胞の増幅にも反映し、刺激細胞としてCD40LとIL2の組み合わせを用いた

場合の細胞数の増加は、それぞれ単独の刺激に比べ有意に上昇した。さらに、これらの遺伝子導入腫瘍細胞の刺激によって誘導された自己 T 細胞が、非修飾の腫瘍細胞を認識して増殖および IFN γ を産生するかについて検討したところ、CD40L と IL2 の組み合わせによる刺激によって誘導された T 細胞のみが、腫瘍細胞を認識し、反応することが明らかになった。以上の結果より、CD40L および IL2 遺伝子を導入した腫瘍細胞のみで誘導された T 細胞には腫瘍細胞を認識することはできなかったが、両刺激の組み合わせにより腫瘍反応性の自己 T 細胞が誘導されることが明らかになった。

3. また同様な方法を用いて悪性リンパ腫 (NHL) 細胞の検討を行なったところ、CD40L または IL2 遺伝子をそれぞれ単独で導入細胞によって誘導された自己 T リンパ球は腫瘍細胞に対する反応を示さなかったが、両細胞を併用することで患者 T リンパ球による抗腫瘍免疫の誘導が確認され、さらに CD40L+IL2 刺激によって誘導された T リンパ球のみが、自己 NHL 細胞に対する明らかな HLA 拘束性の CTL 活性を示した。

以上、本研究によって示された結果は、CLL や NHL など難治性 B 細胞性悪性腫瘍 に対して CD40 リガンド (CD40L) とインターロイキン 2 (IL2) 分子を用いた能動免疫療法が有効な治療法となる可能性を示唆している。本研究は、遺伝子導入腫瘍ワクチン療法の臨床開発を進める妥当性を示したものと言え、今後の免疫遺伝子治療を用いた集学的治療法の発展に重要な貢献をもたらすものと思われる。よって学位の授与に値すると思われる。