

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

氏名 西村 鉄也

本研究の第一部では腫瘍免疫療法の基礎的検討として、腫瘍ワクチン療法に用いられている樹状細胞の中で、単球より誘導した樹状細胞 (MoDC) と末梢血より分離した樹状細胞 (PBDC) の機能について比較検討を行い、また、第二部では腫瘍免疫療法の臨床的検討として、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells; HUVEC) を用いた HUVEC ワクチン療法を2症例に施行し、下記の結果を得ている。

1. 抗原特異的CTLの誘導能について、ウイルス抗原、腫瘍抗原を用いた比較検討を行った結果、ウイルス抗原に対する抗原特異的CTL誘導能について、二次抗原と考えられるCMV抗原に対しては有意差を認めなかったが、一次抗原と考えられるHTLV-1抗原に対してはPBDCがMoDCと比較して高い誘導能を示した。腫瘍抗原特異的CTLの誘導能については、WT1抗原、gp100抗原共にPBDCがMoDCと比較して有意に高い誘導能を示した。さらに、腫瘍抗原特異的IFN- $\gamma$ 産生能についてもPBDCはMoDCと比較して有意に高い値を示した。これらの結果より、PBDCはMoDCと比較して、一時免疫応答の誘導、腫瘍抗原特異的免疫応答の誘導に高い機能を持つと考えられた。

2. 免疫療法の対象となった患者は進行性の悪性腫瘍を有する患者2人で、12歳腭芽腫患者1例、48歳子宮未分化肉腫患者1例であった。治療前に免疫機能検査を施行した後、HUVECワクチン療法を施行した結果、免疫療法が無効であった腭芽腫患者ではNK活性の低下を認め、有効であった子宮未分化肉腫患者では活性化したNKT細胞の増加を認め、他の値も全て基準値内であった。今後さらに症例を積み重ねていく必要があるが、治療前の免疫能と治療成績が相関する可能性が考えられた。

腭芽腫患者は小児では初めてのHUVECワクチン適用例である。判定は進行 (PD) であり、免疫療法は無効と考えられた。搔痒症 (CTCAE Grade1) 以外の有害事象は認めなかった。免疫療法単独では無効であったが、化学療法単独で腫瘍マーカーが上昇した同一同量の抗癌剤投与の間にHUVECワクチンを併用したところ、顕著な腫瘍マーカーの低下が観察された。

子宮未分化肉腫患者は婦人科腫瘍に対する初めてのHUVECワクチン有効例である。判定は部分奏功 (PR) であり、搔痒症 (CTCAE Grade1) 以外の有害事象は認めなかった。

以上、本論文は腫瘍抗原特異的免疫応答の誘導に対して、比重遠心法により分離した PBDC が MoDC と比較して有意に高い機能をもつこと、また、婦人科腫瘍に対する初めての HUVEC ワクチン有効例を示した。本研究は腫瘍免疫療法に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。