

審査の結果の要旨

氏名 坂本 未紀

本研究は様々な腫瘍細胞に対して細胞障害活性をもつことが知られている γ δ T 細胞を用いた細胞移入療法が非小細胞肺癌治療においてどのような影響を与えるかを *in vitro* 及び臨床試験の結果をもとに解析したもので、下記の結果を得ている。

1. 末梢血単核球細胞からゾレドネートと IL-2 を用いて 14 日間培養して得られた γ δ T 細胞は CD45RA⁻ CD27⁻ effector memory type であり、肺癌細胞株に対し細胞傷害活性を示した。肺癌細胞株の表面抗原発現と抗癌剤感受性には関連を認めず、 γ δ T 細胞は抗癌剤抵抗性の肺癌細胞株に対しても細胞傷害活性を発揮した。
2. 培養 γ δ T 細胞の血中での維持に関与する因子を調べるために培養 14 日目の γ δ T 細胞を IL-2、IL-7、または IL-15 を添加し追加培養を行うと、IL-15 は低濃度でも γ δ T 細胞の生存を改善した。臨床試験において投与した γ δ T 細胞が末梢血中に蓄積されたのは生体内の生理的な IL-15 が関係していると考えられた。
3. 第 1 相臨床試験において、15 症例に培養 14 日目の γ δ T 細胞を経静脈的に 2 週間ごと 6 回投与した。培養細胞中の γ δ T 細胞数、比率は各症例、各投与で異なり、事前検査時の末梢血中 γ δ T 細胞率が 0.5%以下の症例では得られる γ δ T 細胞数と比率が低かったが、抑制性 T 細胞が多く含まれていたのは症例 15 のみであった。細胞傷害性試験においては症例ごとの差を認めなかったが、 γ δ T 細胞数や比率の悪い培養となった症例では 107a/b 発現が低く、また症例 9 と症例 15 は他の培養細胞とは異なるサイトカイン分泌パターンを示した。培養細胞中に CD4 細胞、CD8 細胞、NK 細胞が一定数含まれていても CD107a/b 発現やサイトカイン分泌に影響しない症例もあり、培養細胞の検討には機能面での評価が必要と考えられた。
4. 14 症例の中央生存期間は 589 日、中央無増悪生存期間は 126 日であり、他治療と比較しても劣らず γ δ T 細胞移入療法の有効性を示唆する結果であった。臨床的効果は RECIST 基準にて 6 症例が SD、6 症例が PD であった。事前検査時に血漿中 MICA が検出された 3 症例はともに PD であり、 γ δ T 細胞治療に対する抵抗性を示す指標となりうると考えられた。

以上、本論文は培養 γ δ T 細胞が肺癌細胞株に対して示した細胞障害活性の特徴を明らかにし、臨床試験の解析により投与した γ δ T 細胞の性質、血中動態や生体に与える影響を明らかにした。本研究は他治療抵抗性の進行再発非小細胞肺癌に対する γ δ T 細胞移入療法の可能性を示唆するものであり、今後の非小細胞肺癌に対する免疫療法の発展に寄与すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。