

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 野地 秀一

本研究は、癌に対する免疫細胞治療において、免疫細胞上の共刺激分子の発現解析を行い、それらのうち4-1BBに対する抗体刺激を行うことにより腫瘍内に存在する腫瘍特異的CTL(細胞傷害性T細胞)を選択的に活性化する免疫増強法の開発を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスの腫瘍特異的CTL治療モデルを用いて、移入されたCTLの腫瘍内浸潤と全身臓器への分布をフローサイトメトリーにより解析した。CTL治療により腫瘍の増殖抑制が認められ、移入CTLは腫瘍内において治療後3日目に著しい増加を示した。同時に移入CTLは、末梢血、脾臓、所属リンパ節、肺、肝など全身の各組織にも分布していることが示された。
2. CTL治療後3日目の腫瘍および全身の各組織における移入CTL上の共刺激分子の発現解析を行い、4-1BBは腫瘍以外の組織内のCTLにおいては発現がみられず、腫瘍抗原を認識することによって腫瘍内のCTLにおいて特異的に4-1BBが発現していることを示した。また、腫瘍以外の各組織においては、CTLのほか、CD8、NK、CD4 細胞のいずれの宿主免疫細胞においても、4-1BB発現がみられなかった。
3. *in vitro*における抗4-1BB抗体のCTLに対する作用を検討した。抗4-1BB抗体は、抗原認識していないCTLに対しては活性化しないが、抗原認識し4-1BBが発現が増強したCTLを強く活性化し、IFN- $\gamma$ 産生を増強することを示した。
4. CTL治療モデルにおいて、抗4-1BBモノクローナル抗体投与を併用して、抗腫瘍効果の検討を行った。CTLの腫瘍内浸潤のピークである治療後3日目に抗4-1BB抗体100 $\mu$ gを単回腹腔内投与することにより、CTL治療における抗腫瘍効果の増強が得られた。抗4-1BB抗体投与単独では腫瘍の増殖抑制はみられず、宿主細胞に対しては活性化を引き起こしていないことが示された。
5. CTL治療における抗4-1BB抗体による抗腫瘍効果増強のメカニズムを検討した。腫瘍内のCTL数について検討したところ、本研究における治療モデルにおいては、4-1BB刺激は腫瘍内CTLの生存や増殖を高める作用を示していないことを明らかにした。その一方で、4-1BB刺激は、腫瘍内CTLに作用し、1つ1つの細胞あたりのエフェクター活性を増強していることを示した。

6. 抗4-1BB抗体投与によって、腫瘍内CTLの活性化が生じるが、腫瘍以外の組織におけるCTLに対しては活性化を引き起こしていないことを示した。また、腫瘍を含む全身の各組織において、抗4-1BB抗体は宿主免疫細胞の活性化を引き起こしていないことを明らかにした。脾、肺、肝においては病理組織学的にも臓器傷害が生じていないことを示し、本研究における抗4-1BB抗体の投与方法によって、有害事象を防止したうえで、抗腫瘍効果を増強できることを示した。

以上、本論文は、癌に対するエフェクター細胞における共刺激分子の発現パターンを解析し、4-1BBが抗原認識により腫瘍内CTLに特異的に発現していることを示した。さらに、4-1BBに対する抗体刺激により、腫瘍内の腫瘍特異的CTLを選択的に活性化し、有害事象を防ぎ、抗腫瘍効果の増強が得られることを明らかにした。本研究は、免疫刺激分子を標的とした抗体治療において、発現制御メカニズムに基づいた新たな治療戦略を示したものであり、学位の授与に値するものと考えられる。