

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 分田 貴子

本研究は、トラスツズマブの効果を増強させる新たな免疫細胞治療の確立を目的とし、NK細胞の選択的培養法を確立するとともに、培養された細胞がトラスツズマブの効果を増強しうるかについて検討したものである。さらに、NK細胞を用いた遺伝子細胞治療の可能性の検討も行い、下記の結果を得ている。

1. 健常ボランティア末梢血単核球(PBMC)より、磁気ビーズ抗体を用いて、CD3 陰性細胞のみを選択してから培養することで、NK(CD3-/CD56+) 細胞を 99%以上の高純度で培養することができた。NK細胞の培養効率は9人の平均で30倍であった。培養で得られたNK細胞の、NK活性化マーカーならびに細胞障害活性は、いずれも高い値を示した。また、Her2 陽性乳がん細胞株に対するトラスツズマブ依存性細胞傷害活性は、培養前のCD3 陰性細胞よりも上昇し、高い値を示した。
2. 4種の乳がん細胞を用いた検討において、Her2/neu 発現強度とトラスツズマブ依存性細胞傷害活性には高い関連があった。
3. 遺伝子細胞治療の確立のため、V型FCGR3A 遺伝子導入細胞の作製を行った。健常ボランティアPBMCよりV型FCGR3A 遺伝子をクローニングし、組換えレトロウイルスを作製して、F/F型ボランティア由来のNK細胞に導入したところ、導入効率を示すためのマーカー遺伝子は高率に発現した。しかし、細胞傷害活性は、非導入細胞でも導入細胞と同等にきわめて高い値を示し、導入による細胞障害活性の変化を検出できなかった。

以上、本論文は新たなNK細胞の選択的培養法の確立と、培養されたNK細胞が高い細胞傷害活性を持つことを明らかにした。また、培養NK細胞は、トラスツズマブ依存性細胞傷害活性が高く、NK細胞療法とトラスツズマブ併用による効果の増強の可能性も示唆された。本研究におけるNK細胞培養法は、今後の臨床応用につながる可能性が十分にあり、学位の授与に値するものと考えられる。