

甲 第 号

中澤 務 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	中澤 務
論文審査担当者	委員長	教 授	長谷川 正俊
	委 員	教 授	吉川 正英
	委 員	教 授	中瀬 裕之
	(指導教員)		

主論文

Cytotoxic human peripheral blood-derived γ δ T cells kill glioblastoma cell lines: implications for cell-based immunotherapy for patients with glioblastoma

ヒト細胞傷害性 γ δ T 細胞は膠芽腫細胞株を殺傷する：膠芽腫患者に対する免疫細胞治療の意義

Tsutomu Nakazawa, Mitsutoshi Nakamura, Young Soo Park, Yasushi Motoyama, Yasuo Hironaka, Fumihiko Nishimura, Ichiro Nakagawa, Shuichi Yamada, Ryosuke Matsuda, Kentaro Tamura, Tadashi Sugimoto, Yasuhiro Takeshima, Akiko Marutani, Takahiro Tsujimura, Noriko Ouji, Yukiteru Ouji, Masahide Yoshikawa, Hiroyuki Nakase

Journal of Neuro-Oncology 第116巻 第1号 31-39頁

2014年1月発行

論文審査の要旨

膠芽腫は極めて予後不良の難治性脳腫瘍で、手術、放射線治療、化学療法を組合せた集学的治療にも抵抗性であり、新しい治療法の開発が切望されている。近年、 γ δ T細胞を利用して抗腫瘍効果の誘導を試みる免疫治療の研究が注目されているが、ゾレドロン酸で活性化された γ δ T細胞が種々の腫瘍細胞に細胞傷害活性を示すこと、ゾレドロン酸で腫瘍細胞を処理すると γ δ T細胞の細胞傷害活性が増強することが報告されている。膠芽腫に対しても*in vivo*および*in vitro*において γ δ T細胞の抗腫瘍効果が報告されているが、膠芽腫細胞に対する γ δ T細胞の細胞傷害活性についてはこれまで報告されていなかった。本研究は、ゾレドロン酸で活性化された γ δ T細胞のヒト膠芽腫細胞株に対する細胞傷害活性とこれに対するゾレドロン酸の影響を解析し、膠芽腫に対する γ δ T細胞を利用した免疫治療の有用性を評価した優れた研究であり、膠芽腫細胞株に対する γ δ T細胞の細胞傷害活性が非常に低いこと、膠芽腫細胞株をゾレドロン酸処理すると γ δ T細胞の細胞傷害活性が著しく増強すること、本増強効果にV γ 9型T細胞受容体が強く関与することを明らかにしている。

本研究で得られた成果は、 γ δ T細胞を利用した免疫治療が膠芽腫に対する有効な治療となり得る可能性を示唆している。*in vitro*の段階ではあるが、膠芽腫に対する新たな治療法を確立するため基礎研究として高く評価でき、今後の発展も期待され、医学博士の学位に値する有意義な研究と評価される。

参 考 論 文

1. ヒト末梢血 γ δ T 細胞の増幅培養とその細胞特性について
辻村貴弘、中澤 務、松尾良信、今西二郎
京府医大誌 118:711-722, 2009
2. Antiapoptotic function of 17AA(+)WT1 (Wilms' tumor gene) isoforms on the intrinsic apoptosis pathway
Ken Ito, Yusuke Oji, Naoya Tatsumi, Shigeomi Shimizu, Yuko Kanai, Tsutomu Nakazawa, Momotaro Asada, Tanyarat Jomgeow, Sayaka Aoyagi, Yoko Nakano, Hiroya Tamaki, Nao Sakaguchi, Toshiaki Shirakata, Sumiyuki Nishida, Manabu Kawakami, Akihiro Tsuboi, Yoshihiro Oka, Yoshihide Tsujimoto, Haruo Sugiyama
Oncogene 25:4217-4229, 2006
3. Wilms' tumor gene WT1 17AA(-)/KTS(-) isoform induces morphological changes and promotes cell migration and invasion *in vitro*
Tanyarat Jomgeow, Yusuke Oji, Naoko Tsuji, Yoko Ikeda, Ken Ito, Asako Tsuda, Tsutomu Nakazawa, Naoya Tatsumi, Nao Sakaguchi, Satoshi Takashima, Toshiaki Shirakata, Sumiyuki Nishida, Naoki Hosen, Manabu Kawakami, Akihiro Tsuboi, Yoshihiro Oka, Kazuyuki Itoh, Haruo Sugiyama
Cancer Sci. 97:259-270, 2006
4. AML1-ETO rapidly induces acute myeloblastic leukemia in cooperation with the Wilms tumor gene, WT1

Sumiyuki Nishida, Naoki Hosen, Toshiaki Shirakata, Keisuke Kanato, Masashi Yanagihara, Shin-ichi Nakatsuka, Yoshihiko Hoshida, Tsutomu Nakazawa, Yukie Harada, Naoya Tatsumi, Akihiro Tsuboi, Manabu Kawakami, Yoshihiro Oka, Yusuke Oji, Katsuyuki Aozasa, Ichiro Kawase, Haruo Sugiyama

Blood 107:3303-3312, 2006

5. The Wilms' tumor gene WT1 is a common marker of progenitor cells in fetal liver

Keisuke Kanato, Naoki Hosen, Masashi Yanagihara, Naomi Nakagata, Toshiaki Shirakata, Tsutomu Nakazawa, Sumiyuki Nishida, Akihiro Tsuboi, Manabu Kawakami, Tomoki Masuda, Yoshihiro Oka, Yusuke Oji, Annemieke IJpenberg, Nicholas D. Hastie, Haruo Sugiyama

Biochem. Biophys. Res. Commun. 326:836-43, 2005

6. Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in primary astrocytic tumors

Yusuke Oji, Tsuyoshi Suzuki, Yoko Nakano, Motohiko Maruno, Shin-ichi Nakatsuka, Tanyarat Jomgeow, Sakie Abeno, Naoya Tatsumi, Asumi Yokota, Sayaka Aoyagi, Tsutomu Nakazawa, Ken Ito, Keisuke Kanato, Toshiaki Shirakata, Sumiyuki Nishida, Naoki Hosen, Manabu Kawakami, Akihiro Tsuboi, Yoshihiro Oka, Katsuyuki Aozasa, Toshiki Yoshimine, Haruo Sugiyama

Cancer Sci. 95:822-827, 2004

7. Identification of a gene element essential for leukemia-specific expression of transgenes

Naoki Hosen, Masashi Yanagihara, Tsutomu Nakazawa, Keisuke Kanat,
Sumiyuki Nishida, Toshiaki Shirakata, Momotaro Asada, Tomoki
Masuda, Yuki Taniguchi, Manabu Kawakami, Akihiro Tsuboi, Kazuhiro
Ikegame, Yoshihiro Oka, Hiroyasu Ogawa, Ichiro Kawase, Yusuke
Oji, Haruo Sugiyama.

Leukemia 18:415-419, 2004

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに脳神経外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 27 年 5 月 12 日

学位審査委員長

総合病態放射線腫瘍学

教 授 長谷川 正俊

学位審査委員

生体防御・修復医学

教 授 吉川 正英

学位審査委員（指導教員）

脳神経機能制御医学

教 授 中瀬 裕之