

甲 第 号

至田 洋一 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

	委員長	教授	福島 英賢
論文審査担当者	委員	教授	西尾 健治
	委員(指導教員)	教授	中瀬 裕之

主論文

Ex vivo Expanded and Activated Natural Killer Cells Prolonging the Overall Survival of Mice with Glioblastoma-like Cell-Derived Tumors

細胞外増幅活性 Natural Killer 細胞は膠芽腫由来腫瘍を移植したマウスの全生存期間を延長させる

Yoichi Shida, Tsutomu Nakazawa, Ryosuke Matsuda, Takayuki Morimoto, Fumihiko Nishimura, Mitsutoshi Nakamura, Ryosuke Maeoka, Shuichi Yamada, Ichiro Nakagawa, Young-Soo Park, Motoaki Yasukawa, Takashi Tojo, Takahiro Tsujimura and Hiroyuki Nakase

International Journal of Molecular Sciences 2021 Sep 15;22(18):9975

論文審査の要旨

本研究は予後不良である膠芽腫に対する免疫細胞療法として、独自の体外細胞培養技術で誘導した高純度活性化 NK 細胞(Genuine induced natural killer cell ; GiNK)による抗腫瘍効果について、アポトーシスと免疫チェックポイント経路の観点から、その有効性について検討している。ヒト膠芽腫様細胞株 U87MG およびヒト膠芽腫細胞株 T98G の PD-L1 発現と GiNK の PD-1 発現については先行研究と一致した結果が得られたが、GiNK の PD-1 発現は非常に低く、PD-1 抗体添加による相加効果は認められなかった。しかし、GiNK のアポトーシス誘導は明らかであった。加えて *in vivo* の実験では、GiNK 投与群で全生存期間の延長を認めたが、同様に PD-1 抗体による相加効果は認められなかった。以上より本研究は GiNK が PD-1/PD-L1 を介した免疫チェックポイント経路ではなく、アポトーシスを介した抗腫瘍効果を発揮する機序を明らかにし、有望な免疫細胞療法の 1 つとなる可能性を示唆している。公聴会では GiNK によるアポトーシス誘導効果が細胞数依存性に直線的に増強されなかった点や、GiNK の臨床応用において、患者血由来の NK 細胞でも同様の効果が期待できるか、などについて議論がなされ、いずれも適切な考察をもとにした回答を得た。

本研究で検討した GiNK は予後不良の脳腫瘍に対する治療選択肢の一つとして発展する可能性を有しており、脳神経機能制御医学の発展に貢献する研究と考えられることから、博士（医学）の学位に値すると評価した。

参 考 論 文

1. Ex vivo-expanded highly purified natural killer cells in combination with temozolomide induce antitumor effects in human glioblastoma cells in vitro.
Tanaka Y , Nakazawa T , Nakamura M , Nishimura F , Matsuda R , Omoto K , Shida Y , Murakami T , Nakagawa I , Motoyama Y et al. PLoS ONE 2019,14,e0212455.
2. Novel human NK cell line carrying CAR targeting EGFRvIII induces antitumor effects in glioblastoma cells
Murakami T, Nakazawa T, Shida Y. et al. Anticancer Res. 38:5049-5056 2018

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機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和4年3月8日

学位審査委員長

救急病態制御医学

教授 福島英賢

学位審査委員

総合臨床病態学

教授 西尾健治

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