

氏名(本籍) ^{くろせ こうじ} 黒瀬 浩史 (岡山県)

学位の種類 博士(医学)

学位授与番号 甲第 615 号

学位授与日付 平成 27 年 3 月 12 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 Increase in activated Treg in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Treg by ADCC using an anti-human CCR4 mAb(KM2760)

審査委員 教授 山口 佳之 教授 通山 薫 教授 守田 吉孝

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

本研究は、肺がん局所における制御性 T 細胞(Treg 細胞)の存在を明らかにし、Treg 細胞の免疫抑制活性を示すとともに、がん免疫療法として Treg 細胞を抑制する治療の可能性について解析したものである。2012 年 3 月から 2014 年 3 月までに川崎医科大学附属病院で切除された肺がん症例 20 例の末梢血リンパ球および腫瘍浸潤リンパ球、富山大学附属病院での肺がん切除標本 384 検体、および健常者末梢血リンパ球を対象に、フローサイトメトリによる形質解析、組織マイクロアレイに対する免疫組織染色、EZ-TAXIScan およびトランスウェルを用いた遊走能解析、CFSE を用いた分裂能解析、抗 CD3/28 抗体刺激による細胞増殖解析がなされた。その結果、Treg 細胞は肺がん患者末梢血および腫瘍局所に存在し、ケモカイン受容体 CCR4 を発現することが確認された。CCR4 の発現は腫瘍局所の腫瘍関連マクロファージ TAM の存在および CCR4 リガンドである CCL22/MDC の発現と一致し、TAM の局所集積、その産生する CCL22/MDC、そして CCR4 陽性 Treg 細胞の局所遊走へと続く一連の細胞動態が示唆された。さらに In vitro の解析から、Treg 細胞の存在によって増殖刺激に対する T 細胞の分裂活性化が抑制されること、この抑制が Treg 細胞を抗 CCR4 抗体である KM2760 で処理することによって回復すること、Treg 細胞の遊走は NK 細胞の存在下に抗 CCR4 抗体で処理することによって抑制されることが示された。こうしたことから、Treg 細胞は腫瘍局所に遊走・存在するとともに腫瘍免疫を負の方向に抑制すること、一方、Treg 細胞は CCR4 を発現し、抗 CCR4 抗体によって Treg 細胞の制御が可能で、抑制された宿主免疫応答を正の方向に改善できる可能性が示唆された。

以上より本研究は、Treg 細胞を中心に腫瘍局所における腫瘍宿主間反応について細胞および分子

レベルで解明し、抗 CCR4 抗体による新規がん免疫療法開発の可能性を示した優れた論文として評価できる。本研究で用いられた研究方法は高度かつ科学的であり、今後の研究の発展も大いに期待される。このように、本研究は科学的小よび臨床的価値が極めて高く、学位論文に値すると判定された。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

最終試験は、平成 26 年 12 月 18 日午後 3 時 30 分から約 30 分間、委員 3 名全員の出席と多数名の教員、研究者参加のもと大会議室において実施された。スライドを用い、学位申請者から主論文について本研究を実施するに至った経緯、材料と方法、結果と考察、そして結論について説明がなされ、その後審査委員との質疑応答が行われた。用いた抗体および組織マイクロアレイの特性、健康者とがん患者 Treg の差異、Treg 細胞が腫瘍局所に遊走・集積する現象とがんの進行度との関係、CCR4 分子の役割、腫瘍浸潤リンパ球において CCR4 発現が低下する機序、抗 CCR4 抗体の作用機序と Treg 細胞制御における NK 細胞の意義、抗 CCR4 抗体の臨床応用の実際等について質疑がなされた。申請者は、本研究の基礎的、臨床的意義について十分に理解しており、研究結果と豊富な知識から適切かつ真摯に答弁を行うとともに、今後の研究への展望についても言及した。これらより、本研究の計画・実施ならびに論文作成がいずれも自身によりなされたことが確認され、本研究の意義が審査員に十分理解されるとともに承認された。審査委員合議の結果、本申請者は専攻科目ならびに関連分野の学識と研究遂行能力を有すると判断され、委員全員一致で合格と判定された。