

甲 第 号

村上 敏春 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	吉川 正英
論文審査担当者	委員	教授	長谷川 正俊
	委員(指導教員)	教授	中瀬 裕之

主論文

Novel Human NK Cell Line Carrying CAR Targeting EGFRvIII Induces Antitumor Effects in Glioblastoma Cells

EGFRvIII 特異的キメラ抗原受容体発現NK細胞を用いたGBMに対する新規治療法の開発

Toshiharu Murakami, Tsutomu Nakazawa, Atsushi Natsume, Fumihiko Nishimura, Mitsutoshi Nakamura, Ryosuke Matsuda, Koji Omoto, Yoshitaka Tanaka, Yoichi Shida, Young-Soo Park, Yasushi Motoyama, Ichiro Nakagawa, Shuichi Yamada, Kentaro Tamura, Yasuhiro Takeshima, Yoshiaki Takamura, Toshihiko Wakabayashi, Hiroyuki Nakase.

ANTICANCER RESEARCH. 2018 Sep;38(9):5049-5056.

論文審査の要旨

神経膠芽腫 (Glioblastoma:GBM) は、最も悪性度の高い原発性悪性脳腫瘍である。本研究では、抗腫瘍効果を高める方法として、キメラ抗原受容体 (Chimeric antigen receptor:CAR) の免疫細胞への遺伝子導入法を利用している。CAR は人工的に遺伝子改変された融合受容体で、レンチウイルスベクターを用いて免疫細胞に遺伝子導入され、GBM に対する効果的な免疫療法の基礎的研究がなされた。研究デザインとしては、effector cell として natural killer (NK) 細胞を用いて、EGFRvIII (Epidermal growth factor receptor variantIII) 特異的 CAR 遺伝子を導入し、GBM に対する抗腫瘍効果を *in vitro* で解析している。本研究の第一の特徴は、免疫細胞として T 細胞ではなく、NK 細胞を選択していることである。これまでの CAR-T 細胞を用いた臨床報告では、高い抗腫瘍効果が得られる反面、強い免疫反応による副作用、いわゆるサイトカインストーム、が報告されており、NK 細胞の利用によりこの副作用を回避することができる。次に、本研究の第二の特徴は、GBM の 40% 程度にその発現が認められ、一方、正常細胞には発現していない EGFRvIII を effector cell の腫瘍認識抗原として選択した点である。腫瘍細胞が選択的に攻撃され正常細胞は影響を受けないゆえ、惹起される副作用が少ないという利点を有している。本研究は、CAR-NK 細胞の抗腫瘍効果に関する重要な基礎的知見を示すものであり、今後の GBM に対する免疫療法が期待される。

参 考 論 文

1. Lumbar spinal epidural arteriovenous fistula with perimedullary venous drainage after endoscopic lumbar surgery.

Murakami Toshiharu, Nakagawa Ichiro, Wada Takeshi, Kichikawa Kimihiko, Nakase Hiroyuki.

Interventional Neuroradiology 2015 Apr;21(2):249-254.

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。

令和元年 6 月 11 日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教授 吉川 正英

学位審査委員

放射線腫瘍学

教授 長谷川 正俊

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