

甲 第 号

前岡良輔 学位請求論文

審 查 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	川口 昌彦
	委員(指導教員)	教授	中川 一郎

### 主論文

Therapeutic Anti-KIR Antibody of 1-7F9 Attenuates the Antitumor Effects of Expanded and Activated Human Primary Natural Killer Cells on In Vitro Glioblastoma-like Cells and Orthotopic Tumors Derived Therefrom

治療用抗 KIR 抗体 1-7F9 は活性化ヒト NK 細胞の膠芽腫細胞株、およびそれに由来する膠芽腫マウスモデルに対する抗腫瘍効果を抑制する

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

International Journal of Molecular Sciences. 2023 Sep 16; 24(18), 14183.

doi: 10.3390/ijms241814183

## 論文審査の要旨

神経膠芽腫は原発性脳腫瘍の中で最も悪性度の高い腫瘍であり、脳神経機能制御医学の大きな課題である。近年は免疫療法が注目され、多くの臨床試験が行われている。本研究は、臨床応用されている抑制性 KIR (killer Ig-like receptor) 受容体の特異的抗体である「1-7F9」を用いて抑制性免疫チェックポイント受容体である KIR 受容体を阻害し、機能を強化した NK 細胞の抗腫瘍効果についてマウスを用いて検討している。マウス膠芽腫モデルに対して、頭蓋内に NK 細胞を直接投与する局所免疫療法を行なったところ、治療群で比較対照群と比べて有意に全生存期間が延長することを証明した。一方で、1-7F9 で抑制性 KIR 受容体を阻害させた NK 細胞では *in vitro* でも *vivo* でも NK 細胞単独に比べて抗腫瘍効果が減弱するという非常に興味深い *paradox* も示しており、臨床応用の際には配慮が必要であることの注意を喚起している。公聴会では 1-7F9 で KIRDL1 を特異的に抑制できなかった点をどのように克服するか、という点について質疑があり、別の抑制性受容体を標的とした研究をさらに進めていくと回答を得た。また抗腫瘍効果の組織学的評価については NK 細胞が早期に消失するため難しく、遺伝子学的解析を用いることで克服ができる、との回答を得た。さらに NK 細胞の抽出法、製品化の可能性などについても適切に回答された。本研究は今後の膠芽腫に対する新たな免疫療法の 1 つとして、NK 細胞療法の可能性を示した研究であり、脳神経機能制御医学における今後の発展が大いに期待できる研究である。公聴会における質疑も適切であり、参考論文と合わせて博士の学位に値する研究と考える。

## 参 考 論 文

1. Local administration of shikonin improved the overall survival in orthotopic murine glioblastoma models with temozolomide resistance.  
Ryosuke Maeoka, Yukiteru Ouji, Tsutomu Nakazawa, Ryosuke Matsuda, Takayuki Morimoto, Shohei Yokoyama, Shuichi Yamada, Fumihiko Nishimura, Ichiro Nakagawa, Young-Soo Park, Masahide Yoshikawa, Hiroyuki Nakase. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023 Oct;166:115296.  
doi: 10.1016/j.biopha.2023.115296. Epub 2023 Aug 7.
2. Decline in the Incidence of Chronic Subdural Hematoma During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Retrospective Single-Center Descriptive Study.  
Ryosuke Maeoka, Ichiro Nakagawa, Keigo Saeki, Hiroyuki Nakase, Hideyuki Ohnishi. *Frontiers in Neurology*. 2022 May 13;13:865969.

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6年3月5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

侵襲制御・生体管理医学

教授 川口 昌彦

学位審査委員(指導教員)

脳神経機能制御医学

教授 中川 一郎