

がん種横断的治療を可能とする がん血管を標的とした免疫賦活化療法の確立

薬学専攻 薬剤学研究室 山川 真希枝

【論文内容の要旨】

本論文は、メラノーマ細胞培養上清処理によって正常血管内皮細胞が腫瘍血管内皮細胞 (TEC) 様に性質転換するという Utoguchi らの発見を、臨床応用に結びつけるべく行った研究成果をまとめたものである。具体的な研究成果は以下の通りである。

1) *in vitro* 誘導 TEC (TEC モデル) そのもの、あるいは、TEC モデルで賦活化した樹状細胞によるワクチン療法 (TEC モデル DC ワクチン療法) の有効性について、その腫瘍血管形成抑制効果、腫瘍増殖抑制効果、転移抑制効果を指標に解析し、いずれも有効であると結論している。さらに、異なるがん細胞 (Colon-26 結腸がん細胞) の培養上清で処理した TEC モデルでも、転移抑制効果が得られることを示した。

2) TEC モデル DC ワクチン療法において、TEC モデル特異的に DC 成熟促進が生じていること、そして、CD4+ 及び CD8+ T 細胞の活性化がその有効性に関与していることを示した。

3) がん組織 (がん細胞移植巣) 由来の高 TEC 画分分離法の確立と、高 TEC 画分による DC ワクチン療法の有効性について、がん増殖抑制効果、がん血管形成抑制効果、転移抑制効果を指標に解析し、いずれも有効であることを示した。また、ここでも異なるがん種組織由来の TEC 画分で転移抑制効果があることを示した。

以上、がん血管内皮細胞では、正常血管内皮細胞とは異なる分子 (群) の発現が誘導されていること、その誘導はがん種によらず共通のものでありそのようなことから、がん血管内皮細胞特異的な抗原を標的とした DC ワクチン療法の可能性を提示したものである。

【審査結果の要旨】

本研究は、独自の観察から導かれたがん治療の新しいアプローチとして、極めて興味深い研究内容であり、科学的にも臨床応用的にも意義のある研究と言える。今後、TEC 誘導因子、および TEC 特異的抗原の同定によって、がん種横断性が更に拡大され、真に臨床応用されることが期待される。総じて、本論文の内容は独自性に富み、妥当な論理構築とそれに沿った研究成果の提示は適切であり、博士 (薬学) の学位を受けるに値するものと判断した。

令和 2 年 3 月

(主査) 水谷 颯洋

(副査) 伊東 進

(副査) 濱本 知之