

(甲)

学位論文抄録

AIDS関連primary effusion lymphomaに対する免疫療法の有効性
(Efficacy of immunotherapy against AIDS-related primary effusion lymphoma)

後藤 裕樹

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻エイズ先端研究者育成コース

指導教員

岡田 誠治 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻エイズ学Ⅲ

学位論文抄録

[目的] Primary Effusion Lymphoma(PEL)は、リンパ節や節外臓器に明らかな腫瘍を形成せず、体腔内(胸腔・腹腔・心膜腔)に腫瘍細胞が浮遊した状態で発症する非ホジキン悪性リンパ腫である。HIV/AIDS 患者に特異的に発症し、KSHV/HHV-8 によるウイルス発がんが原因とされる。従来の化学療法に抵抗性で、生存期間中央値は 6 ヶ月未満と予後は極めて不良であり、新たな治療法の開発が望まれている。我々は AIDS 関連 PEL に対する V_Y9V82T 細胞及び抗 CD47 抗体を介したマクロファージによる免疫療法の有効性について検討した。

[方法] 末梢血単核球(PBMCs)をゾレドロン酸、IL-2 存在下で 14 日間培養し、V_Y9V82T 細胞の特異的な増幅を *in vitro*で行った。V_Y9V82T 細胞の PEL 細胞に対する細胞傷害活性をフローサイトメトリーにより評価した。阻害剤や阻害抗体を用いた実験から、PEL 細胞の認識メカニズムを検討した。また、PEL 及び PBMCs における CD47 の発現をフローサイトメトリーで解析した。CD47 siRNA をエレクトロポレーション法で遺伝子導入し、CD47 のノックダウンを行った。マウス腹腔内マクロファージ及びヒト PBMCs 由来のマクロファージを用いて、CD47 ノックダウン及び抗 CD47 抗体による食食能の亢進をフローサイトメトリーで評価した。NOD/Rag-2/Jak3 二重欠損マウス(NRJ マウス)の腹腔内に PEL 細胞株または患者由来 PEL 細胞を移植した PEL モデルマウスを用いて、V_Y9V82T 細胞及び抗 CD47 抗体を介したマクロファージの抗腫瘍効果の検討を行った。

[結果] V_Y9V82T 細胞は PEL 細胞に対して、MICA/B やメバロン酸代謝産物を認識し、perforin 経路・TRAIL 経路を介した細胞傷害活性を認めた。また、PEL 細胞では CD47 の発現が高く、CD47 のノックダウン及び抗 CD47 抗体の投与により CD47 発現依存的なマクロファージの食食能の亢進を認めた。PEL モデルマウスにおいて、V_Y9V82T 細胞投与群及び抗 CD47 抗体投与群では、コントロール群と比べ、体重増加量・腹水量の減少、遠隔臓器への浸潤抑制を認めた。

[考察] PEL は V_Y9V82T 細胞が減少した AIDS 患者に発症するリンパ腫であるため、V_Y9V82T 細胞による免疫療法が有効であることが考えられた。また、PEL は CD47 を発現することでマクロファージによる食食を回避しているが、抗 CD47 抗体により PEL に対するマクロファージの食作用が促進されると考えられる。

[結論] V_Y9V82T 細胞及び抗 CD47 抗体によるマクロファージの食作用誘導は、PEL 細胞に対して、*in vitro*、*in vivo*で高い抗腫瘍効果を認め、新たな治療法となりうることが明らかとなった。