

後藤 裕樹 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

Primary Effusion Lymphoma (PEL) はリンパ節や節外臓器に明らかな腫瘤を形成せず、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であるとされるが、従来の化学療法に抵抗性で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。申請者は AIDS 関連 PEL に対する免疫療法の有効性について検討した。

末梢血単核球 (PBMCs) をゾレドロン酸および IL-2 存在下で 14 日間培養し、 $V_{\gamma}9V_{\delta}2T$ 細胞の特異的増幅を *in vitro* で行い、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って評価した。 $V_{\gamma}9V_{\delta}2T$ 細胞は主に末梢血に存在する $\gamma\delta T$ 細胞で腫瘍細胞の細胞表面に発現するイソペンテニルピロリン酸 (isopentenyl pyrophosphate: IPP) を認識することが知られている。PEL 細胞に発現する MICA/B を NKG2D が認識し、IPP と $\gamma\delta T$ 細胞レセプター、DR と TRAIL が反応して細胞傷害活性を発揮するものと期待される。申請者の研究で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。さらに熊本大学動物実験における倫理基準に基づき、ヒトリンパ腫増殖のモデルとして NOD/Jak3 欠損と Rag2 欠損を交配し PEL モデルマウス実験系を作製した。この PEL 増殖モデルにおいて $V_{\gamma}9V_{\delta}2T$ 細胞投与群ではコントロール群と比べて体重増加・腹水量の減少、遠隔臓器への浸潤抑制を有意に認めた。PEL は $V_{\gamma}9V_{\delta}2T$ 細胞が減少した AIDS 患者に発症するリンパ腫であるため、動物実験による *in vivo* の抗腫瘍効果が存在することによって、 $V_{\gamma}9V_{\delta}2T$ 細胞による免疫療法が有効であり今後の新たな治療法の開発に繋がることが期待された。さらに申請者は近年明らかにされたいわゆる "don't eat me" 機能を有する分子 CD47 が PEL 細胞に発現していてマクロファージに発現する SIRP α (signal regulatory protein α) との会合を抑制する抗 CD47 抗体による治療成果も合わせて報告した。

審査では、(1) PEL細胞でHHV8が感染する理由、そのレセプター、*in vivo*での標的細胞、(2) $\gamma\delta T$ 細胞のMICAの発現する理由、そのレセプター、(3) $\gamma\delta T$ 細胞である場合allo反応は問題にならないのかどうか、GVHは起こらないのか、(4) IPPの発現する機構、(5) primary PEL細胞での効果はどうか、(6) PEL細胞におけるStem cellは存在するのか、(7) AIDS患者のPEL細胞の出現臓器に関して等の多くの質問がなされたが、申請者からは適切な解答と考察がなされた。

本研究は、AIDS 患者において発症する PEL 腫瘍の新しい免疫治療法の開発に関する基礎成果を示したものであり、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 免疫学担当教授

阪口 董 雄