

甲 第 号

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

主論文

Ex vivo-expanded highly purified natural killer cells in combination with temozolomide induce antitumor effects in human glioblastoma cells in vitro

高純度 natural killer 細胞及び temozolomide 併用によるヒト膠芽腫細胞に対する抗腫瘍効果の研究

Yoshitaka Tanaka, Tsutomu Nakazawa, Mitsutoshi Nakamura, Fumihiko Nishimura,

Ryosuke Matsuda, Koji Omoto, Yoichi Shida, Toshiharu Murakami, Ichiro

Nakagawa, Yasushi Motoyama, Hiromichi Morita, Takahiro Tsujimura, Hiroyuki

Nakase

PLoS One 2019 Mar 6;14(3):e0212455

論文審査の要旨

難治性の膠芽腫 (GBM) に対する natural killer (NK) 細胞を用いた免疫療法においては、従来法で得られる NK 細胞、いわゆる lymphokine-activated killer (LAK) 細胞では純度と増幅効率が低いことが臨床応用における重要な課題と考えられているので、本研究では NK 細胞の新規増幅培養法を確立し (得られた細胞群を genuine-induced NK (GiNK) 細胞と命名)、GBM 細胞に対する抗腫瘍効果および標準的な薬物療法である Temozolomide (TMZ) との併用効果を検証してその有効性を明らかにしている。GiNK では LAK と比較して、NK 細胞の頻度、増幅倍率、NK 活性が有意に高く、一方で調節性 T 細胞 (Treg) の出現頻度は有意に低率であった。GiNK は *in vitro* においては、TMZ に対する感受性に関わらず GBM 細胞株 に対して アポトーシス誘導効果を示し、特に TMZ 感受性株 に対しては TMZ 誘導性細胞老化 (senescence) による増殖抑制と相加効果を示した。GiNK を用いた免疫療法は GBM に対する有用な治療法の一つとなりうるという可能性を明らかにした画期的な研究であり、臨床における難治性脳腫瘍の治療成績向上への応用、発展も期待され、医学博士の学位に値する非常に有意義な研究と評価できる。

参 考 論 文

1. Expression of peptide transporter 1 has a positive correlation in protoporphyrin IX accumulation induced by 5-aminolevulinic acid with photodynamic detection of non-small cell lung cancer and metastatic brain tumor specimens originating from non-small cell lung cancer.

Omoto K, Matsuda R, Nakai Y, Tatsumi Y, Nakazawa T, Tanaka Y, Shida Y, Murakami T, Nishimura F, Nakagawa I, Motoyama Y, Nakamura M, Fujimoto K, Hiroyuki N. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019 Mar;25:309-316.
2. Glioblastoma Mimicking Subarachnoid Hemorrhage of Unknown Etiology: A Case.

Matsuda R, Nakamura M, Tanaka Y, Takamura Y, Nakagawa I, Motoyama Y. World Neurosurg. 2018 Dec;120:54-58.
3. Novel Human NK Cell Line Carrying CAR Targeting EGFRvIII Induces Antitumor Effects in Glioblastoma Cells.

Murakami T, Nakazawa T, Natsume A, Nishimura F, Nakamura M, Matsuda R, Omoto K, Tanaka Y, Shida Y, Park YS, Motoyama Y, Nakagawa I, Yamada S, Tamura K, Takeshima Y, Takamura Y, Wakabayashi T, Nakase H. Anticancer Res. 2018 Sep;38(9):5049-5056.
4. Evolution of a Stump Aneurysm That Transformed From a Fusiform Aneurysm in the Middle Cerebral Artery.

Tanaka Y, Motoyama Y, Nishimura F, Park YS, Nakase H. World Neurosurg.

2017 Jan;97:759.e9-759.e12.

5. Antitumor effects of minodronate, a third-generation nitrogen-containing bisphosphonate, in synergy with $\gamma\delta$ T cells in human glioblastoma in vitro and in vivo.

Nakazawa T, Nakamura M, Matsuda R, Nishimura F, Park YS, Motoyama Y, Hironaka Y, Nakagawa I, Yokota H, Yamada S, Tamura K, Takeshima Y, Omoto K, Tanaka Y, Ouji Y, Yoshikawa M, Tsujimura T, Nakase H. *J Neurooncol*. 2016 Sep;129(2):231-41.

6. A simple bracing technique to correct kinking of arterial branches to avoid ischemic sequelae during neurovascular surgery.

Motoyama Y, Tanaka Y, Gurung P, Nakagawa I, Park YS, Nakase H. *Surg Neurol Int*. 2016 Jan 20;7:8.

7. Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia using intraoperative neurophysiological monitoring: Technical case report.

Motoyama Y, Nakagawa I, Takatani T, Park HS, Kotani Y, Tanaka Y, Gurung P, Park YS, Nakase H. *Surg Neurol Int*. 2016 Jan 7;7(Suppl 2):S28-35.

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

放射線腫瘍学

教授 長谷川 正俊

学位審査委員

生体防御・修復医学

教授 吉川 正英

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