

Title	Dendritic Cell Immunotherapy is Effective for Lung Metastasis from Murine Osteosarcoma
Author(s)	城山, 晋
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/47449
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	城山 晋
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 20749 号
学位授与年月日	平成 18 年 12 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Dendritic Cell Immunotherapy is Effective for Lung Metastasis from Murine Osteosarcoma (樹状細胞免疫療法はマウス骨肉腫肺転移に対し有効である)
論文審査委員	(主査) 教授 吉川 秀樹 (副査) 教授 野口眞三郎 教授 川瀬 一郎

論文内容の要旨

〔目的〕

骨肉腫患者の 2/3 は現在の標準的治療である化学療法を行なうことで救命できるが、ほとんどの患者で肺転移が予後因子となる。我々はマウス骨肉腫高肺転移株を用いた動物モデルを用いて樹状細胞 (DC) ワクチン療法の主として肺転移に対する有効性を検討した。

〔方法ならびに成績〕

当グループで樹立したマウス骨肉腫高肺転移株 LM8 及び同系の C3H/He マウスを用いた。LM8 細胞は同系マウスに背部皮下移植した場合 1 週で皮下腫瘍を形成し、2～3 週後に肺転移が目視可能となり、4～5 週後に肺転移のため死亡する。DC は同種マウス骨髄由来細胞から GM-CSF により誘導した。DC に対する抗原刺激は LM8 の腫瘍組織を freeze-thaw 処理した腫瘍抽出液と放射線照射を行った LM8 培養細胞を用い、それぞれにより刺激した DC を FTDC、RXDC とした。In vitro では腫瘍抗原の刺激により DC がリンパ球の IFN- γ 産生を惹起することを ELISA 法で確認した。また Cr release assay 法でリンパ球の殺細胞効果が DC により増強することが確認された。

In vivo では DC 投与方法について 3 種類の異なる臨床プロトコルを設計し、検討した。第一のプロトコルでは、C3H/He マウスに対し、あらかじめ DC 皮下注射を 1 週毎に 3 回行った後に腫瘍細胞を背部皮下移植し、移植後 3 週で皮下腫瘍を評価した。皮下腫瘍の生着率・重量は、対照群に比べ DC 投与群で有意に減少した。第二のプロトコルでは、C3H/He マウスに腫瘍細胞を背部皮下移植した後に DC 皮下注射を 1 週毎に 3 回行った。DC 投与群では、皮下腫瘍の増大及び肺転移は抑制される傾向にあった。第三のプロトコルでは、C3H/He マウスに腫瘍細胞を背部皮下移植し、2 週後に形成された皮下腫瘍を切除した後 2 週間で 5 回の DC 皮下注射を行った。対照群に比べ抗原刺激を行った DC 投与群では、肺表面の転移結節数、肺最大断面での転移巣の総面積が有意に減少し、さらに各転移巣の面積も小さい傾向があった。

DC 刺激を行なったリンパ球と共培養した LM8 細胞の chemotaxis assay を行なった。Et ratio (effector 細胞/tumor 細胞比) に従い、LM8 細胞の motility は有意に抑制された。

[総括]

本研究は DC ワクチン療法が骨肉腫及びその肺転移の治療においても有用である可能性を示した。動物実験の結果は腫瘍の外科的切除と組み合わせた時に、DC ワクチン療法が骨肉腫の肺転移に対してより効果的であることを示唆している。これまでの臨床試験は主に肺転移を有するなど進行期の患者に対して行われてきたが、本研究は DC ワクチン療法が術後の補助療法としても有用であり、より早期の患者に対する臨床試験を行なうための根拠となるものである。

論文審査の結果の要旨

本研究は、申請者が樹立したマウス骨肉腫高肺転移株 LM8 を用いた動物モデルを用いて、樹状細胞 (DC) ワクチン療法の主として肺転移に対する有効性を検討している。DC は同種マウス骨髄由来細胞から GM-CSF により誘導し、DC に対する抗原刺激として、腫瘍組織を freeze-thaw 処理した腫瘍抽出液と放射線照射を行った LM8 培養細胞を用いて検討した。In vitro では腫瘍抗原の刺激により DC はリンパ球の IFN- γ 産生及び殺細胞効果を惹起した。In vivo では DC 投与方法について 3 種類の異なるプロトコールを設計し、検討している。1) マウスに対し DC 皮下注射を行った後に腫瘍細胞を背部皮下移植した場合、腫瘍の生着率・重量は、対照群に比べ DC 投与群で有意に減少した。2) マウスに腫瘍細胞を背部皮下移植した後に DC 皮下注射を行った場合、DC 投与群では、皮下腫瘍の増大及び肺転移は抑制される傾向にあった。3) より臨床に近い状況を想定し、マウスに腫瘍細胞を背部皮下移植し、2 週後に形成された皮下腫瘍を切除した後に DC 皮下注射を行った場合、肺転移はより効果的に抑制された。DC 刺激を行なったリンパ球と共培養した LM8 細胞の chemotaxis assay を行なった。ET ratio (effector 細胞/tumor 細胞比) に従い、LM8 細胞の motility は有意に抑制された。申請者は DC ワクチン療法が骨肉腫及びその肺転移の治療において腫瘍の外科的切除後に DC ワクチン療法を行なった場合、肺転移に対してより効果的であることを示唆している。これまでの臨床試験は主に肺転移を有するなど進行期の患者に対して行われてきたが、本研究は DC ワクチン療法が術後の補助療法としても有用であり、より早期の患者に対する臨床試験を行なうための根拠となるものであると主張している。

今後、骨肉腫に対する臨床試験を行なうに当たっての問題点が討議され、DC の工業的生産の問題と腫瘍抗原の汎用性と入手方法が議論された。本論文は学位の授与に値するものと考えられる。