Osaka University Knowledge Archive

Title	Effects of concomitant temozolomide and radiation therapies on WT1-specific T cells in malignant glioma
Author(s)	千葉, 泰良
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54185
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【113】

氏　　名	千葉泰良（ちばやすよし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２３６８２　号
学位授与年月日	平成22年３月23日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Effects of concomitant temozolomide and radiation therapies on WT1-specific T cells in malignant glioma （悪性神経膠腫患者のWT1特異的T細胞に対する、テモゾロミドと放射線の併用療法の効果）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　吉峰　俊樹 （副査） 教　授　川瀬　一郎　　教　授　野口眞三郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

悪性神経膠腫(神経膠腫　gradeⅢまたはⅣ)の標準治療はテモゾロミド/放射線(TMZ/RT)併用療法であるが、gradeⅣである膠芽腫では生存期間の中央値が14.6ヶ月、2年生存率が26.5％でしかない。現在、様々な新規治療の臨床試験が進行中であるが、私たちの施設では、Wilms' tumor 1 (WT1)遺伝子産物を標的とする免疫療法の第Ⅱ相臨床試験を施行し、再発悪性神経膠腫の治療に安全かつ有効であると立証した。 現在は再発症例のみが適応となっているが、初発悪性神経膠腫に対しても、TMZ/RT併用療法と同時にWT1免疫療法を施行するという計画を現在立てている。しかし、この計画の問題はTMZ/RT併用療法によって重大なリンパ球減少が4-60％に見られることである。WT1免疫療法で抗腫瘍効果の中心となるのはCD8陽性T細胞であり、この割合と臨床効果には相関関係が見られる。従って、TMZ/RT併用療法によって、リンパ球の分画、特にWT1特異的T細胞に悪影響を及ぶ可能性があるのである。しかし、その詳細についての報告はないため、私たちは悪性神経膠腫患者におけるWT1特異的T細胞の割合と数が、TMZ/RT併用療法によりどのように変化するかを調べた。

〔　方法ならびに成績　〕

初発悪性神経膠腫患者22名を対象に、TMZ/RT併用療法開始前と6週終了後に末梢血を採取し、リンパ球を分離した。フローサイトメトリーを用いて、CD8陽性T細胞、制御性T(Treg)細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、ナチュラルキラーT(NKT)細胞の割合と数を測定した。HLA-A*2402が陽性かつ、脳腫瘍のWT1が陽性であった患者12名に対しては、WT1特異的T細胞の割合と数、その中の4分画(ナイーブ細胞、セントラルメモリー細胞、エフェクターメモリー細胞、エフェクター細胞)の割合も測定した。WT1特異的T細胞を測定した12例のうち4例は、6週間のTMZ/RT併用療法終了後に行ったTMZ維持療法中にも末梢血を採取可能であり、TMZ維持療法中のWT1特異的T細胞の割合と数を測定した。

リンパ球数は、WT1療法前が1300cells/mm^{3}だったものが、TMZ/RT併用療法6週終了後には631cells/mm^{3}と有意に減少していた。CD8陽性T細胞、NK細胞、NKT細胞の割合は有意な変化を認めなかったが、リンパ球減少に伴って数が有意に減少した。Treg細胞の割合はWT1療法前が4.83%だったものが、TMZ/RT併用療法6週終了後には7.50%と有意に増加していたが、リンパ球減少に伴って数は有意な変化を示さなかった。WT1特異的T細胞はWT1療法前が0.196%だったものが、TMZ/RT併用療法6週終了後には0.256%と有意ではないが上昇傾向を示した。数に関しては、リンパ球減少に伴って有意に減少した。WT1特異的T細胞の中の4分画に関しても、割合に変化は認めなかった。TMZ維持療法中、WT1特異的T細胞の割合は、4例のうち2例は徐々に増加し、1例は増加のあと減少、1例は徐々に減少した。

〔　総　　括　〕

Treg細胞はTMZ/RT併用療法によって割合が増加するという所見が得られたが、この現象が免疫抑制効果を引き起こすかどうかは不明であり、さらなる研究が求められる。WT1特異的T細胞についてはTMZ/RT併用療法によって、数は有意に減少したが割合は増加傾向を示し、その後のTMZ維持療法中、一部の患者でWT1特異的T細胞の割合が徐々に増加した。これはTMZ/RT併用療法によって、腫瘍細胞が障害され、WT1抗原が放出された事が原因と考えられる。TMZ維持療法中はTMZ初期治療のリンパ球減少から回復する時期であり、この時期に腫瘍抗原に暴露されることで効率的に抗腫瘍効果が誘導されるとの報告がある。このことも考慮すると、TMZ維持療法中にWT1免疫療法を施行すれば、より効果的にWT1特異的T細胞が増加し、抗腫瘍効果が誘導される可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究では、悪性グリオーマ患者に対して6週間の放射線とテモゾロミドによる化学療法(RT/TMZ初期治療)を施行しても、WT1特異的細胞障害性T細胞の割合が低下しないという新たな知見を得た。これまで、RT/TMZ初期治療によってリンパ球数が減少することは知られており、リンパ球減少が免疫療法の効果を減じてしまい、免疫療法はRT/TMZ初期治療と併用することは困難であると考えられていた。しかし、本研究者らはRT/TMZ初期治療により、リンパ球数は半減するものの、その中に含まれるWT1特異的細胞障害性T細胞の割合は変化せず、その後のテモゾロミドによる維持療法中に、一部の症例でWT1特異的細胞障害性T細胞の割合が増加するということを明らかにした。これは、WT1ペプチドワクチン免疫療法を、RT/TMZ初期治療と併用してもある一定の効果が見込めること、また、RT/TMZ初期治療が終了し、テモゾロミド維持療法中にWT1ペプチドワクチン免疫療法を併用することでより一層の効果が見込めることを示唆する知見であり、博士（医学）の学位授与に値すると考える。