

平成24年5月31日現在

機関番号：24601
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2010～2011
課題番号：22791352
研究課題名（和文）樹状細胞と養子免疫を用いたマウス脳腫瘍モデルに対する治療
研究課題名（英文） The treatment of mouse brain tumor model
with dendritic cells and adoptive immunotherapy

研究代表者

西村 文彦（NISHIMURA FUMIHIKO）
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：70433331

研究成果の概要（和文）：

マウス脳腫瘍モデルを用いた免疫治療の検討を行うことにより、臨床治験に役立つ基礎的データを集積することが本研究の目的である。マウス脳腫瘍モデル作成後、腫瘍内へ樹上細胞を投与し、翌日に養子免疫療法としてCD8T細胞を静脈投与した。結果として、腫瘍内に樹状細胞を投与することにより、腫瘍抗原をT細胞に抗原提示し、かつ樹状細胞から分泌される様々なサイトカインによりケモカインがより多く分泌され、静脈投与されたT細胞が効率的に遊走、集積し腫瘍細胞を攻撃する結果が得られた。

研究成果の概要（英文）：

To make a contribution to clinical field, we examined the efficacy of immunotherapy for mouse brain tumor model with adoptive transfer and intratumoral delivery of dendritic cells in this study. First, mice with brain tumor received intratumoral injection of dendritic cells, and then received tumor antigen specific CD8 T cells intravenously. As a result, this combination of the treatment enhanced the homing of adoptive transferred T cells to the brain tumor site, and prolonged the survival time of the treated mice. The reason of this effective treatment was that intratumoral delivered dendritic cells made antigen presentation and induced chemokine production from tumor cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍・免疫治療・樹状細胞・養子免疫療法・インターフェロン

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

日本において悪性脳腫瘍や転移性脳腫瘍に対する治療は、手術治療・放射線治療・化学療法等がスタンダードとして行なわれている。しかし未だに患者の生存率が低く、これらの集学的治療の他にさらに効果をあげることが必要とされている。免疫学的治療法はこのひとつと考えられる。

アメリカ合衆国では悪性黒色腫の患者に対して養子免疫療法、つまり患者の腫瘍抗原特異的なリンパ球を *ex vivo* で培養増殖活性化させ、患者に静脈投与 (adoptive transfer) することによりその治療効果が報告されている。

脳腫瘍患者に対しても養子免疫療法を行えば、今までのスタンダードの治療による骨髄抑制も改善でき治療効果が上がる可能性がある。

2. 研究の目的

基礎的研究から臨床応用できるように考慮し、脳腫瘍に対するこの養子免疫療法の成功の鍵を握る因子について基礎的研究を行なうことが本研究の目的である。

3. 研究の方法

方法としては、*in vitro* で ovalbumin を発現しているマウス melanoma cell line を培養し腫瘍細胞を準備し、C57BL/6 系マウスに定位的に脳内に注入しマウス脳腫瘍モデルを作成した。

一方で養子免疫療法として腫瘍抗原特異的なリンパ球を準備した。培養中に様々なサイトカインを加えて type I T 細胞 (Tc1) に誘導し、上記脳腫瘍モデルに静脈投与した (養子免疫療法)。腫瘍内投与するための樹状細胞は、同系マウスの骨髄から採取培養した。

脳腫瘍モデル作成後、5 日目に腫瘍内へ樹上細胞を定位的に投与し、翌日に養子免疫療法

として Tc1 を静脈投与した。

4. 研究成果

腫瘍内に樹状細胞を投与することにより、腫瘍抗原を T 細胞に抗原提示し、かつ樹状細胞から分泌される様々なサイトカインにより腫瘍内から例えば interferon inducible protein-10 (IP10) といったケモカインがより多く分泌され、静脈投与された T 細胞が効率的に遊走、集積し腫瘍細胞を攻撃する結果が得られた。またこれらの免疫治療により有意に脳腫瘍モデルマウスの生存期間が延長した。

このことから脳腫瘍モデルマウスに対して、樹状細胞や腫瘍抗原特異的な T 細胞投与といった免疫治療を行うことは、将来的にも臨床の場で効果的な治療法となる可能性がある。また本研究の成果は、脳腫瘍患者のみならず、他の癌患者にも、応用できるものと考えられる。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Fujimoto T, Ishida Y, Uchiyama Y, Nakase H, Sakaki T, Nakamura M, Park YS, Motoyama Y, Nishimura F.
Radiological predictive factors for regrowth of residual benign meningiomas. *Neuro 1 Med-Chir* 51: 415-422. 2011 査読有
2. Wajima D, Nakamura M, Horiuchi K, Takeshima Y, Nishimura F, Nakase H. Cilostazol minimizes venous ischemic injury in diabetic and normal rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 31: 2030-40. 2011 査読有
3. Motoyama Y, Kawaguchi M, Yamada S, Nakagawa I, Nishimura F, Hironaka Y, Park YS, Hayashi H, Abe R, Nakase H. Evaluation of Combined Use of Transcranial and Direct Cortical Motor Evoked Potential Monitoring During Unruptured Aneurysm Surgery. *Neuro 1 Med-Chir* 51: 15-22. 2011 査読有
4. Nishiofuku M, Yoshikawa M, O uji Y, Saito K, Moriya K, Ishizaka S, Nishimura F, Matsuda R, Yamada S, Fukui H.
Modulated differentiation of embryonic stem cells into hepatocyte-like cells by coculture with hepatic stellate cells. *J Biosci Bioeng* 111: 71-7. 2011 査読有
5. Yamada S, Nakase H, Park YS, Nishimura F, Nakagawa I. Discriminant Analysis Prediction of the Need for Ventriculoperitoneal Shunt After Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Epub ahead of print. 2011 査読有
6. O uji Y, Yoshikawa M, Moriya K, Nishiofuku M, O uji-Sageshima N, Matsuda R, Nishimura F, Ishizaka S. Isolation and characterization of murine hepatocytes following collagenase infusion into left ventricle of heart. *J Biosci Bioeng* 110: 487-90. 2010 査読有
7. 西村文彦, 中瀬裕之.
脳腫瘍におけるサイトカイン、ケモカインの役割
脳神経外科速報 20巻: 926-932. 2010 査読有
8. 西村文彦, 本山靖, 飯田淳一, 朴永鉄, 平林秀裕, 中瀬裕之, 榊寿右, 南茂憲, 都築俊英.
脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療 10年後に症候性放射線壊死をきたした1例.
Brain and Nerve 62: 539-543. 2010 査読有

〔学会発表〕（計 2 件）

1. 西村文彦

脳腫瘍に対する免疫治療における腫瘍由来ケモカイン（IP-10）の役割
第 29 回 日本脳腫瘍学会学術集会
2011 年 11 月 27 日
下呂温泉 水明館

2. 西村文彦

Multifocal anaplastic
oligodendroglioma の 1 例
第 60 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会
2010 年 9 月 18 日
千里ライフサイエンスセンター（大阪）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 文彦 (NISHIMURA FUMIHIKO)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：70433331