

平成 22 年 5 月 21 日現在

研究種目：若手研究 B

研究期間：2008 ～ 2009

課題番号：20791016

研究課題名（和文）マウス脳腫瘍モデルを用いた免疫治療の検討

研究課題名（英文）The efficacy of immunotherapy for mouse brain tumor model

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、腫瘍内へ樹状細胞を投与し、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
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：脳神経外科

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

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方法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 ovalbmin 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日目に腫瘍内へ樹状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 interferoninducible 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 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4件)

- ① Matsuda R, Yoshikawa M, Kimura H, O uji Y, Nakase H, Nishimura F, Nonaka J, Toriumi H, Yamada S, Nishiofuku M, Moriya K, Ishizaka S, Nakamura M, Sakaki T. Cotransplantation of mouse embryonic stem cells and bone marrow stromal cells following spinal cord injury suppresses tumor development. Cell Transplant. 18(1):39-54. 2009
- ② Toriumi H, Yoshikawa M, Matsuda R, Nishimura F, Yamada S, Hirabayashi H, Nakase H, Nonaka J, O uji Y, Ishizaka S, Sakaki T. Treatment of Parkinson's disease model mice with allogeneic embryonic stem cells: necessity of immunosuppressive treatment for sustained improvement. Neurol Res. 31(3):220-7. 2009
- ③ Matsuda R, Nishimura F, Hirabayashi H, Motoyama Y, Mishima H, Park YS, Nakase H, Sakaki T. Case report of intrathecal baclofen administration in a child with severe spasticity attributable to traumatic brain injury. Brain Nerve. 61(3):313-5. 2009
- ④ Nonaka J, Yoshikawa M, O uji Y, Matsuda R, Nishimura F, Yamada S, Nakase H,

Moriya K, Nishiofuku M, Ishizaka S, Sakaki T. CoCl₂ inhibits neural differentiation of retinoic acid-treated embryoid bodies. J Biosci Bioeng. 106(2):141-7. 2008

[学会発表] (計2件)

- ① 西村文彦. サイトカイン産生性樹状細胞と養子免疫療法を用いたマウス脳腫瘍モデルに対する治療効果。
第10回日本分子脳神経外科学会。
2009年9月20日
岡山コンベンションセンター
- ② 西村文彦. 樹状細胞と養子免疫療法を用いたマウス脳腫瘍モデルに対する治療効果。
第27回日本脳腫瘍学会。
2009年11月8日
全日空ゲートタワーホテル大阪

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計◇件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：

国内外の別：
〔その他〕
ホームページ等

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：7043331

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：