

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	板 倉 剛
<p>論文審査担当者 主 査 整形外科学 戸 山 芳 昭            内科学 鈴 木 則 宏 生理学 柚 崎 通 介            微生物学・免疫学 小 安 重 夫</p> <p>学力確認担当者： 審査委員長：鈴 木 則 宏            試問日：平成27年 1月 6日</p>				
<p>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</p> <p>論文題名：Control of the survival and growth of human glioblastoma grafted into the spinal cord of mice by taking advantage of immunorejection.            ( 脊髄への細胞移植療法後の異常増殖細胞の免疫拒絶反応を利用した制御)</p> <p>ヒト誘導多能性幹細胞由来神経前駆細胞 (induced pluripotent stem cell-derived neural stem / precursor cells : iPS-NS/PCs) 移植後の腫瘍化対応策に関する報告は少ない。そこで本研究では、免疫拒絶を利用した移植後腫瘍の制御の検討を行った。実験では、ヒト神経膠芽腫の細胞株 (U251株) とこれまでに造腫瘍性が確認されているヒトiPS-NS/PCs (253G1株) をフォルテッシモ・ルシフェラーゼ (ffLuc) 遺伝子による細胞標識後、免疫抑制剤 (タクロリムス, タクロリムス+抗CD4抗体) 併用下にマウス正常胸髄に移植した。免疫抑制剤を併用することでマウス脊髄へのヒト神経膠芽腫細胞及びiPS-NS/PCsの異種移植に成功し、脊髄腫瘍モデルを確立した。腫瘍の増大を確認後、免疫抑制剤を中止すると、T細胞及びマイクログリアの腫瘍内への浸潤を認め、全ての個体でこれらの腫瘍の完全な拒絶を確認した。また腫瘍の増大により低下した後肢運動機能は、腫瘍の拒絶に伴い改善を認めた。以上の結果から、ES, iPS細胞を使用した他家細胞移植治療後に万が一腫瘍化した場合のセーフティロックとして、免疫抑制剤を中止することで腫瘍化を抑制できる可能性が示唆された。</p> <p>審査ではまず、分化誘導したiPS-NS/PCs移植後には奇形腫は形成されるか否かについて質問がなされた。今回iPS-NS/PCs移植後に認めた腫瘍は神経系腫瘍であったが、別の細胞株では奇形腫の形成が確認されており、奇形腫形成リスクは残存していると回答された。また、バイオイメージングの単位に関して単位面積あたりのRadianceで測定すべきか、総photon countsで測定すべきかについて質問がなされた。本研究と同様のバイオイメージングを使用した文献ではRadianceで計測した報告が多く散見されるが、どちらの測定方法の信頼性が高いかは不明であり、今後の検討課題であると回答された。また本研究では抗CD4抗体を使用しているが、臨床応用の際にはどのような免疫抑制剤を使用するかについて質問がなされた。現状では抗CD4抗体は肺水腫の副作用が報告されており、臨床での使用は困難である。未だ明らかとなっていないiPS-NS/PCsの他家移植における免疫原性と共に今後の詳細な検討が必要であると回答がなされた。また損傷脊髄及び同種他家移植系において同様の処置を行った場合では異なる動態を示すか否かについて質問がなされた。これまでの検討で示された移植至適時期である亜急性期に移植を行っても、損傷脊髄では生着細胞数の減少を確認している。さらに同種他家移植ではまた異なる免疫反応が予想される。今後、損傷脊髄に対する同種他家iPS-NS/PCs移植を行い、更なる検討が必要であると回答がなされた。さらに頸髄損傷に対しても同様の動態を示すか否かについて質問がなされた。過去の文献からも胸腰髄と頸髄では免疫環境が異なる可能性があるため、頸髄損傷モデルに対しても検討する必要があると回答がなされた。</p> <p>以上のように、本研究ではさらに検討すべき課題を残しているものの、iPS-NS/PCs移植後の腫瘍化対応策として免疫拒絶の有効性を明らかにした点で有意義であると評価された。</p>				