

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 前田 祥成

〔題名〕

HCV関連HCCに対するheat-shock protein 70 messenger RNA導入樹状細胞療法を用いた第1相臨床試験

〔要旨〕

【背景】我々はC型肝炎関連HCCにおいてHSP70が過剰発現していることをプロテオミクス、免疫組織学的染色にて確認しこれまでに報告してきた。これはHSP70がHCC治療における分子標的になりうることを示唆している。

【方法】12人のHCV関連HCC患者を第I相臨床試験に登録した。エレクトロポレーションによりHSP70mRNAが導入された樹状細胞(HSP70-DCs)を皮内注射で患者に投与した。3週間ごとに3回治療を行った。HSP70-DCsの細胞数は 1×10^7 cellsを最小とし、 2×10^7 cells、 3×10^7 cellsを最大投与量とした。免疫学的評価を行った。

【結果】 3×10^7 cellsの細胞数において発生したgrade III肝膿瘍を除いてgrade III/IVの有害事象は認められなかった。このため 3×10^7 cellsが適切な量が確認するため3人の患者を追加した。最終的に 3×10^7 cellsを推奨投与量と判断した。効果判定としては、完全奏効(CR)を2例に安定(SD)を5例に認め、5例は進行(PD)であった。CRが得られた2例はそれぞれ44カ月、33か月間無再発であった。

Case12の免疫組織学的染色ではCD8陽性T細胞とgranzyme Bの腫瘍内浸潤を認め、これは免疫担当細胞が細胞障害活性を有するCTLであることを示している。

【考察】この研究はHSP70-DCs療法がHCV関連HCC患者に安全かつ有用であることを示しており、さらなる臨床試験を考慮すべきであることを示した。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1389 号	氏 名	前田 祥成
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	板井 功	
	副査教授	田邊 剛	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
HCV 関連 HCC に対する heat-shock protein 70 messenger RNA 導入樹状細胞療法を用いた第 1 相臨床試験			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Clinical trial using dendritic cells transfected with heat-shock protein 70 messenger RNA for patients with HCV-related hepatocellular carcinoma: a phase 1 dose-escalation trial			
掲載雑誌名 Cancer Immunology Immunotherapy			
第 巻 第 号 P. ~ (年 月 掲載 <u>掲載予定</u>)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景】我々は C 型肝炎関連 HCC において HSP70 が過剰発現していることをプロテオミクス、免疫組織学的染色にて確認しこれまでに報告してきた。これは HSP70 が HCC 治療における分子標的になりうることを示唆している。</p> <p>【方法】12 人の HCV 関連 HCC 患者を第 I 相臨床試験に登録した。エレクトロポレーションにより HSP70mRNA が導入された樹状細胞 (HSP70-DCs) を皮内注射で患者に投与した。3 週間ごとに 3 回治療を行った。HSP70-DCs の細胞数は 1×10^7 cells を最小とし、2×10^7 cells、3×10^7 cells を最大投与量とした。免疫学的評価を行った。</p> <p>【結果】3×10^7 cells の細胞数において発生した grade III 肝膿瘍を除いて grade III/IV の有害事象は認められなかった。このため 3×10^7 cells が適切な量が確認するため 3 人の患者を追加した。最終的に 3×10^7 cells を推奨投与量と判断した。効果判定としては、完全奏効 (CR) を 2 例に安定 (SD) を 5 例に認め、5 例は進行 (PD) であった。CR が得られた 2 例はそれぞれ 44 か月、33 か月間無再発であった。</p> <p>Case 12 の免疫組織学的染色では CD8 陽性 T 細胞と granzyme B の腫瘍内浸潤を認め、これは免疫担当細胞が細胞障害活性を有する CTL であることを示している。</p> <p>【考察】この研究は HSP70-DCs 療法が HCV 関連 HCC 患者に安全かつ有用であることを示しており、さらなる臨床試験を考慮すべきであることを示した。</p>			
本研究は、(肝細胞癌に対する HSP70 を用いた免疫療法の安全性、有益性と免疫誘導能) を明らかにした論文である。よって学位論文として十分な価値があるものと認められた。			

備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。