

## 論文内容の要旨

氏名	前岡 良輔
Therapeutic Anti-KIR Antibody of 1-7F9 Attenuates the Antitumor Effects of Expanded and Activated Human Primary Natural Killer Cells on In Vitro Glioblastoma-like Cells and Orthotopic Tumors Derived Therefrom  (和訳)  治療用抗 KIR 抗体 1-7F9 は活性化ヒト NK 細胞の膠芽腫細胞株、およびそれに由来する膠芽腫マウスモデルに対する抗腫瘍効果を抑制する	

### 論文内容の要旨

【目的】膠芽腫は原発性脳腫瘍の中で最も悪性度の高い腫瘍の1つであり、生存期間の中央値は約 2 年未満と極めて予後不良である。近年、免疫療法が注目され、多くの臨床試験が行われている。免疫療法の中でも NK 細胞は細胞傷害活性による抗腫瘍効果を持ち、注目されている治療法の1つである。NK 細胞は抗原感作なしに複数の活性化受容体と抑制化受容体によりがん細胞を認識し、それ自身が細胞傷害活性を示すだけでなく、IFN- $\gamma$  やケモカイン CCL5 を分泌することで様々な免疫反応を促し、抗腫瘍効果を増強させる。今回の研究では、当科でこれまでに開発・報告してきた効率的な誘導培養技術で培養した高純度ヒト NK 細胞(GiNK; genuine induced NK cells)の抗腫瘍効果、および血液腫瘍に対し臨床応用されている抑制性 KIR(killer Ig-like receptor)受容体の特異的抗体である「1-7F9」を用いて抑制性免疫チェックポイント受容体である KIR2DL1 受容体を阻害することで、NK 細胞の抗腫瘍効果を強化しうるかを検討した。

【方法】比較対照群(Control 群)と、当科でこれまでに開発・報告してきた効率的な誘導培養技術で培養した GiNK (GiNK 群)と抑制性 KIR 受容体を阻害した GiNK(anti-KIR2DL1 群)を腫瘍細胞株とを共培養することで、腫瘍細胞株の増殖能の違いを in vitro, in vivo でそれぞれ評価した。in vitro では、電気抵抗を基にした RTCA(real-time cell analysis)および Flowcytometry を用いて抗腫瘍効果を確認した。また in vivo ではマウス同所性膠芽腫モデルに対して、NK 細胞を直接局所投与し、全生存期間(Overall survival; OS)を比較した。

【結果】 in vitro では有意差をもって比較対照群に比べ、GiNK 群、anti-KIR2DL1 群ともに抗腫瘍効果を認めた(ともに  $p < 0.0001$ )。Flowcytometry でも GiNK 群、anti-KIR2DL1 群ともに Control 群に比べて有意差を持って抗腫瘍効果を認めた。しかしいずれも GiNK 群に比べて anti-KIR2DL1 群は抗腫瘍効果が減弱していた(ともに  $p < 0.05$ )。in vivo では、GiNK 群は Control 群と比べて有意に OS が延長した( $p = 0.037$ )。一方で、anti-KIR2DL1 群は、Control 群に比べて OS の延長は認められなかった( $p = 0.70$ )。

【結論】マウス同所性膠芽腫モデルに対する GiNK の直接局所投与による抗腫瘍効果が確認された。一方で KIR2DL1 受容体を抑制した GiNK においては、抗腫瘍効果が得られず減弱されている可能性があり、臨床応用の際には配慮が必要である。本研究は今後の膠芽腫に対する新たな免疫療法の1つとして、NK 細胞療法の可能性を示された。