

# Efficient generation of highly immunocompetent dendritic cells from peripheral blood of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 著者                           | 北原 征明   |
| 著者別表示                        | Kitahara Masaaki  |
| journal or publication title | 博士論文要旨Abstract  |
| 学位授与番号                       | 13301乙第2062号  |
| 学位名                          | 博士（医学）  |
| 学位授与年月日                      | 2015-03-23  |
| URL                          | <a href="http://hdl.handle.net/2297/43525">http://hdl.handle.net/2297/43525</a> |

doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.023



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第20号 氏名 北原 征明

論文審査担当者 主査 太田 哲生 印

副査 中尾 眞二 印

原田 憲一 印



学位請求論文

題 名 Efficient generation of highly immunocompetent dendritic cells from peripheral blood of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma (C型肝炎関連肝細胞がん患者における末梢血由来樹状細胞誘導法の検討)

掲載雑誌名 International Immunopharmacology 誌 第21巻第2号 346頁～353頁  
平成26(2014)年8月掲載

C型肝炎関連慢性肝疾患は肝細胞がんを高率に発症し、根治的な治療を行っても再発を繰り返すことが報告されており、この再発に対する予防的治療法の一つとして、免疫応答を制御する樹状細胞(以下DC)を用いた免疫細胞療法が期待されている。筆者らは同患者の末梢血由来DCの免疫学的特徴を明らかにすると共に、治療に用いるための最適な誘導法について検討を行った。

C型肝炎関連肝細胞がん患者、非感染者の末梢血単核球から接着細胞を分離し、GM-CSF、IL-4を添加のうえ培養しDCを誘導した。免疫賦活物質を添加刺激して更に2日間培養した際の細胞表面マーカー、抗原貪食能、サイトカイン産生能、同種異系間リンパ球混合培養試験の変化を1) 非添加群(GM-CSF、IL-4のみ)、2) OK-432添加群、3) IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 添加群、4) IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、PGE2添加群において比較検討した。

得られた結果は以下のように要約される。

1. 誘導された細胞は、CD14陰性、HLA-DR陽性の特徴を示す未熟DCであった。
2. 肝細胞がん患者由来のDCでは、非感染者と比較し、CD14陰性HLA-DR陽性DCの割合、CD11c陽性のミエロイドDCの割合、サイトカイン(IL-12p40)産生能は同等であり、CD86の発現、抗原貪食能は有意に向上したが、リンパ球刺激能は有意に低下していた。
3. 肝細胞がん患者由来のDCにおいて、CD14陰性HLA-DR陽性DCの割合、CD80およびCD86の発現は、いずれの添加刺激においても非添加群と比較し有意に上昇したが、抗原貪食能は有意に低下していた。
4. サイトカイン産生能、リンパ球刺激能はOK-432添加群において他群と比較し有意に上昇していた。
5. OK-432添加DCにおける異系間リンパ球混合試験の培養上清中のサイトカイン測定ではIL-2、IL-12p70、IFN- $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、IL-13、MIP1 $\alpha$ 、IL-4、IL-10、IL-17が有意に高値であった。

本研究は、C型肝炎関連肝細胞がん患者の末梢血単核球から誘導されるDCの特徴、同患者に適したDCの誘導法を検討し、明らかにした。これらは肝細胞がんに対する新たな免疫細胞療法の開発に寄与する可能性が示唆され、学位に値する労作と評価された。