

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	田 村 亮 太
論文審査担当者	主 査	脳神経外科学	戸 田 正 博	
	整形外科学	中 村 雅 也	腫瘍学	佐 藤 俊 朗
	医化学	末 松 誠		
学力確認担当者：			審査委員長：中村 雅也	
			試問日：2020年11月27日	
(論文審査の要旨)				
<p>論文題名：Gene Therapy Using Neural Stem/Progenitor Cells Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells: Visualization of Migration and Bystander Killing Effect (ヒトiPS細胞由来神経幹細胞/前駆細胞を用いた遺伝子細胞治療:遊走とBystander効果の可視化)</p>				
<p>悪性神経膠腫（グリオーマ）は、極めて予後不良な浸潤性脳腫瘍である。予後改善には、浸潤性を克服する新たな治療戦略が必要である。本研究では、第一にヒトiPS細胞由来神経幹細胞/前駆細胞（Neural stem/progenitor cells:NS/PCs）がグリオーマ細胞に対して高い遊走・指向性を示すことを、脳切片培養下time-lapse imagingにより証明した。さらに、iPS-NS/PCsを自殺遺伝子（Herpes simplex virus thymidine kinase: HSVtk）のCellular delivery vehicleとして用いる新たな治療法を考案した。治療用NS/PCsの安全性と安定供給のために、iPS細胞へHSVtk遺伝子導入することが望ましいが、iPS細胞におけるHSVtk発現は細胞毒性が強く、HSVtk発現iPS細胞株の樹立は困難であった。そこで、Tet-inducible systemを用いて、HSVtk発現を調節することにより、この問題を解決した。ヒトグリオーマモデルマウスにおいて、治療用NS/PCsを脳内腫瘍に移植後、ProdrugのGanciclovir (GCV) と自殺遺伝子発現を誘導するDoxycyclineを同時投与すると、顕著な治療効果が得られることを明らかにした。</p>				
<p>審査では、将来、臨床応用された際の治療用NS/PCsの投与方法を問われた。脳機能温存のため、手術による全摘出は困難であるため、残存病変に外科的に直接injectionする方法を検討していること、また、症例により、再発病変に対して定位的移植も検討していると回答された。次に、本治療法においてBystander効果が重要であるが、効果を発揮している導入細胞が隣接する細胞に死をもたらす分子論的実体は何か、またその場合自殺遺伝子「非」導入細胞で生じる細胞死は、導入細胞で生じる細胞死と同等であるかを問われた。Bystander効果は、in vitroではおもにGap junctionや細胞膜を通じて、殺腫瘍物質が自殺遺伝子非導入細胞へ拡散する事で生じるが、非導入細胞の細胞死メカニズムは、自殺遺伝子の種類によっても異なり、未だ未解明なことも多いと回答された、これらのメカニズムに関して、基礎的解明をさらに深めることが重要との指摘があった。また、in vivo でBystander効果により死滅せず残存する腫瘍細胞は、どのような細胞であるかを問われた。治療用NS/PCsが到達せずBystander効果が作用しなかった腫瘍細胞群、また、放出される殺腫瘍物質に抵抗性となった腫瘍細胞群の可能性などがあると回答された。どのような細胞集団が残存するかは臨床応用に際し重要な問題であるため、今後の研究課題であると回答された。また、NS/PCsのニューロン系、グリア系へ分化する性質の違いにより、遊走性が大きく異なるため、本治療法に最適なNS/PCsの性質を明らかにする必要性が高いことをご助言頂いた。</p>				
<p>以上、本治療法は、ヒトiPS細胞を腫瘍疾患の治療に応用した新規の遺伝子細胞治療である。iPS-NS/PCsは、グリオーマ細胞に対する高い指向・遊走性を有するため、難治性の原因である浸潤性腫瘍細胞を標的とした遺伝子治療が可能となり、臨床応用された際に、悪性神経膠腫の予後改善が期待される有意義な研究であると評価された。</p>				