

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏名      | 澤 山 智 之                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 授与した学位  | 博 士                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 専攻分野の名称 | 医 学                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 学位授与番号  | 博乙第3888号                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 学位授与の日付 | 平成15年12月31日                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 学位授与の要件 | 博士の学位論文提出者<br>(学位規則第4条第2項該当)                                                                                                                                                                                                                                       |
| 学位論文題目  | Effects of Pulsing Procedure of Interleukin-12 in<br>Combination with Interleukin-2 on the Activation of<br>Peripheral Blood Lymphocytes Derived from Patients with<br>Hepatocellular Carcinoma<br>(肝細胞癌患者由来末梢血リンパ球の活性化に及ぼす<br>Interleukin-2併用Interleukin-12刺激の効果) |
| 論文審査委員  | 教授 小出 典男 教授 中山 審一 教授 保田 立二                                                                                                                                                                                                                                         |

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

肝細胞癌は、殆どが肝硬変に合併し、治療後の再発率も高く、抗癌剤に対する感受性も低い。ラジオ波凝固療法などの治療法の進歩にもかかわらず肝細胞癌の予後は未だ十分改善されたとは言い難い。肝細胞癌患者においては、natural killer(NK)細胞活性などの抗腫瘍免疫力の低下が見られ、予後に悪影響を及ぼしていると考えられている。本研究では、肝細胞癌患者由来末梢血リンパ球の活性化に及ぼすInterleukin(IL)-2、IL-12 刺激効果を解析し、抗腫瘍活性の増強効果を検討した。9 例の肝細胞癌患者、4 例の肝硬変患者、9 例の健常人より採取した末梢血リンパ球を IL-2、IL-12 の存在下で 24 時間培養し、培養上清中の Interferon(IFN)・ $\gamma$ 、Tumor necrosis factor(TNF)・ $\alpha$  を enzyme-linked immunoassay(ELISA)法にて測定した。また、perforin、granzyme B の messenger ribonucleic acid(mRNA)の発現について reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR)法にて解析した。IL-2、IL-12 それぞれ単独での刺激時と比較して、IL-2 併用 IL-12 刺激を行った場合、IFN・ $\gamma$ 、TNF・ $\alpha$  が著明に産生誘導された。また、IL-2 併用 IL-12 刺激末梢血リンパ球では IFN・ $\gamma$ 、TNF・ $\alpha$  mRNA の発現と同様に perforin、granzyme B mRNA の著明な発現増強も観察された。この、IL-2 併用 IL-12 刺激による肝細胞癌患者末梢血リンパ球からの IFN・ $\gamma$ 、TNF・ $\alpha$  の産生誘導および perforin、granzyme B の mRNA 発現増強は、健常人末梢血リンパ球での反応と同程度であった。以上のことより、IL-2 併用 IL-12 刺激末梢血リンパ球による免疫療法は、肝細胞癌治療において有望な治療戦略になりうる事が示唆された。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は肝細胞癌の免疫療法として、患者由来末梢血リンパ球を IL-2 と IL-12 で刺激することの有効性を IFN・ $\gamma$ 、TNF・ $\alpha$ 、perforin、granzyme B の発現を指標として検討したところ IL-2、IL-12 単独刺激に比し IL-2 併用 IL-12 刺激がより効果的であることを見出している。本研究は肝細胞癌に対する免疫療法として重要な得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。