

木畑 佳代子 氏の学位審査結果の要旨

主査：木梨 達雄

副査：中邨 智之、岡崎 和一

多発性骨髄腫 (MM)に対する導入治療薬として用いられているサリドマイド誘導体レナリドミドは、抗腫瘍効果とともに免疫賦活効果をもち、免疫調整薬に分類されている。免疫賦活効果として T 細胞、NK 細胞、CTL への作用が報告されているが、自然免疫と獲得免疫に中心的な働きをする樹状細胞 (DC) への効果は不明な点が多い。本研究は、I型インターフェロンを産生し、抗ウイルス効果を発揮するヒト形質細胞様樹状細胞 (pDC) に着目し、レナリドミドの効果を検証した。ヒト末梢血から pDC を単離し、CD86 発現レベルを調べた結果、MM 治療薬であるプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブでは濃度依存的に抑制したのに対して、レナリドミドは阻害しなかった。また、CpG 刺激 pDC によるアロ抗原刺激 T 細胞増殖について、ボルテゾミブは抑制したのに対してレナリドミドは抑制しなかった。MM 患者末梢血中の pDC 数について検討した結果、レナリドミドの投与前後で有意な差を認めなかった。pDC による IFN α の産生については、ボルテゾミブは産生を抑制するのに対して、レナリドミドは抑制せず、むしろ低濃度の CpG 刺激では有意に増加させた。以上の結果から、レナリドミドは pDC に対して生存および免疫賦活的機能について阻害効果をもたず、IFN α 産生を維持または増強する作用をもつことが明らかになった。この研究はレナリドミドの pDC への効果を明らかにし、免疫賦活作用に新たな知見を与えるものと評価され、学位に値すると判断される。