

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号	2023B - 11						
研究開発課題名	肝臓移植後肝芽腫再発抑制を目的とした自然免疫関連遺伝子解析と新規治療法の開発						
分類*	<input type="checkbox"/> ①	<input checked="" type="checkbox"/> ②	<input checked="" type="checkbox"/> ③	<input checked="" type="checkbox"/> ④	<input checked="" type="checkbox"/> ⑤	<input type="checkbox"/> ⑥	<input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input type="checkbox"/> A	<input checked="" type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S		
主任研究者	所属	臓器移植センター					
	役職	センター長					
	氏名	阪本 靖介					
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日						

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

成果の概要

本研究では、肝摘出された肝芽腫組織にNK細胞のTarget分子がどの程度発現し、活性化NK細胞を用いた細胞療法を行うことで抗腫瘍効果が期待できるか検討を行う。また、肝移植レシピエントの自然免疫関連遺伝子の解析を行い、再発の有無や再発部位などを詳細に検討し、肝移植後の肝芽腫再発に関する高危険群の抽出を行うことを目的とする。さらに、自然免疫の遺伝的脆弱性と、ドナー肝由来活性化LMNCを用いた養子免疫療法による、腫瘍再発抑制効果の関連について検討を行う。これによって、ex vivoで活性化させたNK細胞による養子免疫技術を用い、科学的根拠に基づく免疫賦活療法・細胞療法を確立することを目的とする。

1、腫瘍組織の評価

当院病理診断部と小児がんセンター加藤先生に協力を頂き、手術時に凍結保存していた検体からRNAを抽出している。肝芽腫の病理組織別 (embryonal type、fetal type) および化学療法施行症例に対して、RNA sequenceを行い、蛋白発現解析を行う。対照群として、正常肝組織、肝芽腫 cell line に対してもRNA抽出およびRNA sequenceをおこなった。

従来のWnt signalに加えて、肝芽腫組織で発現が増強している分子を確認し、養子免疫療法のkey分子を同定し、免疫染色を行い、腫瘍部と非腫瘍部の蛋白発現について定量的に評価しう

るか検討を行っている。

また、再発部位として最も多い肺転移標本における免疫染色を行い、原発巣との相違を検討している。

2、LMNC の評価

小児肝移植ドナーLMNC を肝臓灌流液から比重遠沈法によって回収し、細胞数を確認し、フローサイトメトリーで LMNC の NK 細胞の比率を確認した。

機能解析としては、hepatoblastoma の cell line を用いた細胞傷害性試験をおこなう予定である。また mRNA の発現から key 分子であることが確認されたことから、これらの経路を、blocking 抗体を用いて抑制し、活性化 NK 細胞の抗腫瘍効果と抗腫瘍経路を確認する。