

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 小長井 文乃

〔題名〕

Correlation Between NKG2DL Expression and Antitumor Effect of Protein-bound Polysaccharide-K in Tumor-bearing Mouse Models

(NKG2Dリガンドの発現と担癌マウスモデルにおけるPSKの抗腫瘍効果との相関)

〔要旨〕

【背景】NKG2Dリガンド(NKG2DL)は腫瘍細胞に広く発現し、受容体であるNKG2Dを発現する免疫細胞の活性化因子として働く一方で、免疫抑制因子としても作用し二面性を有することが報告されている。PSKは免疫賦活作用を有し、本邦において化学療法との併用による消化器癌及び小細胞肺癌に対する治療に用いられている。本論文では、PSKに対する感受性を規定する腫瘍の特徴を明らかにすることを目的とし、癌細胞におけるNKG2DLの発現に着目した。

【方法】マウス癌細胞の代表的なNKG2DLであるRae-1 familyとH60の発現をフローサイトメトリーにより解析した。また、各細胞株をBALB/cマウスに皮下移植後、PSKを腹腔内投与し、PSKの抗腫瘍効果を比較した。各担癌マウスにおける免疫細胞のNKG2Dの発現及び細胞内IFN- γ の産生を指標とし、PSK投与によるCD8⁺T細胞活性への影響を検討した。

【結果】PSKはRae-1 familyとH60の両リガンドを発現しないMeth-A細胞に対し最も抗腫瘍効果を示し、H60のみ発現する4T1細胞に対しては効果が小さく、両リガンドを発現するK-BALB細胞に対しては全く効果を示さなかった。PSK感受性Meth-A細胞を移植したマウスのCD8⁺T細胞においてのみ、PSK投与によりNKG2Dの発現に加え、細胞内IFN- γ の産生が有意に増加した。

【考察】担癌マウスにおけるPSKの抗腫瘍効果とNKG2DLの発現は逆相関を示し、Rae-1 familyやH60は免疫抑制因子として作用することが示唆された。腫瘍におけるNKG2DLの発現が宿主の腫瘍免疫に影響を及ぼし、免疫療法による抗腫瘍効果の誘導に關与する可能性が示された。NKG2DLの免疫抑制機序及び臨床での治療効果予測因子としての有用性に関し、更なる検討が必要であると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	乙 第 1084 号	氏 名	小長井 文乃
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	永野 浩明	
	副査教授	坂井田 功	
学位論文題目 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) NKG2D リガンドの発現と担癌マウスモデルにおける PSK の抗腫瘍効果との相関			
学位論文の関連論文題目 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Correlation between NKG2DL Expression and Antitumor Effect of Protein-bound Polysaccharide-K in Tumor-bearing Mouse Models (NKG2D リガンドの発現と担癌マウスモデルにおける PSK の抗腫瘍効果との相関) 掲載雑誌名 Anticancer Research 第 37 巻 第 8 号 P4093 ~4101 (2017 年 8 月 <u>掲載</u> ・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>【背景】NKG2D リガンド (NKG2DL) は腫瘍細胞に広く発現し、受容体である NKG2D を発現する免疫細胞と相互作用し、免疫刺激に加え免疫抑制にも関与することが報告されている。PSK は免疫賦活作用を有し、化学療法との併用による癌治療に用いられている。本論文では、PSK に対する感受性を規定する腫瘍の特徴を明らかにすることを目的とし、癌細胞における NKG2DL の発現に着目した。</p> <p>【方法】マウス癌細胞の代表的な NKG2DL である Rae-1 family と H60 の発現をフローサイトメトリーにより解析した。また、各細胞株を BALB/c マウスに皮下移植後 PSK を腹腔内投与し抗腫瘍効果を比較した。各担癌マウスにおいて、NKG2D の発現及び細胞内 IFN-γ の産生を指標とし、PSK 投与による CD8⁺T 細胞の活性への影響を検討した。</p> <p>【結果】PSK は両リガンドを発現しない Meth-A 細胞に対し最も抗腫瘍効果を示し、H60 のみ発現する 4T1 細胞に対しては効果が小さく、両リガンドを発現する K-BALB 細胞に対しては全く効果を示さなかった。また、PSK 感受性 Meth-A 細胞移植マウスの CD8⁺T 細胞においてのみ、PSK 投与により NKG2D 及び細胞内 IFN-γ の産生が有意に増加した。</p> <p>【考察】担癌マウスにおける PSK の抗腫瘍効果と NKG2DL の発現は逆相関を示し、Rae-1 family や H60 は免疫抑制因子として作用することが示唆された。また、腫瘍における NKG2DL の発現は宿主の腫瘍免疫に影響を及ぼし、免疫療法による抗腫瘍効果の誘導に関与する可能性が示された。</p> <p>本研究は、腫瘍における NKG2DL リガンドの発現と免疫賦活剤である PSK の抗腫瘍効果が逆相関を示し、NKG2DL リガンドの発現パターンが免疫療法による抗腫瘍効果を規定する可能性を見出した論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。