

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 木村 祐太

〔題名〕

Immune evasion of hepatoma cancer stem-like cells from natural killer cells
(肝癌幹細胞様細胞におけるナチュラルキラー細胞からの免疫逃避)

〔要旨〕

背景:肝癌は肝内転移を生じやすく、その予後は不良である。がん幹細胞様細胞(CSLCs)とは、幹細胞性、腫瘍形成能、治療抵抗性に加え、転移能亢進といった特徴を有している。近年では、がんの転移形成や制御において、宿主の免疫機構が重要な働きを担っていると考えられており、今回、肝癌細胞株から誘導した CSLCs の免疫逃避能について検討を行った。

方法: Sphere 誘導培地を用いて、Sphere 細胞の形態で肝癌細胞株から CSLCs を誘導した。免疫逃避に関わる遺伝子およびタンパク発現を、RNA シーケンス、フローサイトメトリー、ELISA 法を用いて解析し、親株と Sphere 細胞とで比較した。親株と Sphere 細胞それぞれの、NK 細胞に対する感受性について、クロム放出試験を用いて比較検討した。BALB/c ノードマウスを用いた異種移植実験にて、親株と Sphere の腫瘍形成能を比較した。

結果: 肝癌細胞株 SK-HEP-1 から誘導した Sphere 細胞 (SK-sphere) では、親株と比較し、細胞膜上の PD-L1、PD-L2、CEACAM1 の発現が亢進し、ULBP1、MICA/MICB の発現は低下していた。また、SK-sphere の培地中では、可溶性 MICA の濃度が上昇していた。SK-sphere における HLA class I 発現低下は見られなかった。肝癌細胞株 SK-HEP-1 および HLE から誘導した Sphere 細胞を用いて、NK 細胞に対する感受性をそれぞれの親株と比較したところ、どちらの Sphere 細胞においても NK 細胞による細胞障害性がより低下していた。NK 細胞を保持するノードマウスにおいて、親株の移植と比較して SK-sphere を移植した際により大きな腫瘍を形成した。

結論: 肝癌細胞株から誘導した CSLCs は NK 細胞を介した免疫系からの逃避能が亢進している事が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

令和 5 年 / 月 30 日

報告番号	甲 第 1666 号	氏 名	木村 祐太
論文審査担当者	主査教授	高見 太郎	
	副査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	小野 浩昭	
学位論文題目名			
Immune evasion of hepatoma cancer stem-like cells from natural killer cells (肝癌幹細胞様細胞におけるナチュラルキラー細胞からの免疫逃避)			
学位論文の関連論文題目名			
Immune evasion of hepatoma cancer stem-like cells from natural killer cells (肝癌幹細胞様細胞におけるナチュラルキラー細胞からの免疫逃避) 掲載雑誌名			
Annals of surgical oncology. 2022 Nov; 29 (12): 7423-7433. 掲載済 著者			
Yuta Kimura, Ryouichi Tsunedomi, Kiyoshi Yoshimura, Satoshi Matsukuma, Yoshitaro Shindo, Hiroto Matsui, Yukio Tokumitsu, Shin Yoshida, Michihida Iida, Nobuaki Suzuki, Shigeru Takeda, Tatsuya Ioka, Schoichi Hazama, Hiroaki Nagano			
(論文審査の要旨)			
<p>肝癌は肝内転移を生じやすく、その予後は不良である。また、がん幹細胞様細胞 (CSLCs) とは幹細胞性、腫瘍形成能、治療抵抗性に加え、転移能亢進といった特徴を有している。近年では、がんの転移形成や制御において、宿主の免疫機構が重要な働きを担っていると考えられており、今回、肝癌細胞株から誘導した CSLCs の免疫逃避能について検討を行った。</p> <p>Sphere 誘導培地を用いて、Sphere 細胞の形態で CSLCs を誘導した。免疫逃避に関わる遺伝子およびタンパク発現を、RNA シーケンス、フローサイトメトリー、ELISA 法で解析したところ、肝癌細胞株 SK-HEP-1 から誘導した Sphere 細胞では、免疫チェックポイント分子のリガンド発現が亢進し、MHC class I 分子の発現が維持され、NK 細胞活性化リガンドの発現が低下していた。また、Sphere 細胞の培地中では、NK 細胞に抑制的に作用する可溶性 MICA の濃度が上昇していた。肝癌細胞株 SK-HEP-1 および HLE から誘導した Sphere 細胞を用いて、NK 細胞に対する感受性をそれぞれの親株とクロム放出試験で比較したところ、どちらの Sphere 細胞においても NK 細胞による細胞障害性がより低下していた。NK 細胞機能が維持されている BALB/c ノードマウスを用いた異種移植実験においては、親株の移植と比較して SK-HEP-1 由来 Sphere を移植した際により大きな腫瘍を形成した。</p> <p>以上のことから、肝癌細胞株から誘導した CSLCs は、NK 細胞を介した免疫系からの逃避能が亢進していることが示唆された。</p> <p>本研究は、肝癌幹細胞様細胞が複数の機序によって NK 細胞から逃避していることを明らかにした論文である。よって、学位論文として十分な価値があるものと認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			