

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 石 原 聡 一 郎

本研究は α -glycosylceramides (AGC) のヒト転移性肝癌免疫療法における有効性を検討するために、マウスの系で重要な働きをされると考えられている、肝NKR-P1⁺ T細胞の phenotype および機能の解析を行うと共に、AGCによるヒト肝リンパ球の抗腫瘍活性増強効果について解析を行ったものである。以下の結果を得ている。

1. NKR-P1A⁺ T細胞はヒト肝に特異的に集積していたが、CD8⁺ 細胞が優勢で、V α 24 T細胞受容体 (TCR)⁺ 細胞の頻度は非常に低く、マウスNK1.1⁺ T細胞 (マウスNKT細胞) とはphenotypeにおいて非常に異なっていた。また、肝NKR-P1A⁺ T細胞の大多数が活性化早期のマーカー (CD69) を発現していた。
2. 肝NKR-P1A⁺ T細胞はNKR-P1A⁻ T細胞よりも、種々の腫瘍細胞株に対して強い細胞傷害活性を示した。
3. AGCにより肝リンパ球の抗腫瘍細胞傷害活性は著明に増加した。肝リンパ球中のV α 24 TCR⁺ 細胞は著明に増殖したが、抗腫瘍細胞傷害活性の直接のエフェクターはCD3⁻ CD56⁺ NK細胞であった。K562およびColo201腫瘍細胞株に対するV α 24 TCR⁺ 細胞の抗腫瘍細胞傷害活性は非常に弱かった。
4. CD1dおよびV α 24 TCRの阻害実験から、AGCによるCD3⁻ CD56⁺ NK細胞の活性化にはV α 24 TCR⁺ 細胞の活性化を介さない経路が存在する可能性が示唆された。

以上、本論文は AGC がヒト肝 CD3⁺ CD56⁺ NK 細胞を活性化することにより、ヒト転移性肝癌に対して治療的効果をもたらす可能性を示唆しており、癌免疫療法の基礎的研究に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。