

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 利宙

本研究は、in vivo において腫瘍関連抗原に対し特異的 CTL を簡便かつ効率的に誘導することを目的とし、そのための手段として T 細胞の Homeostatic Proliferation(HP)を利用した抗腫瘍効果誘導について検討を行い、その結果について報告している。また、抗腫瘍効果誘導メカニズムの解析の一端として、T 細胞活性化に重要な補助刺激分子である CD28 に注目し解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 放射線照射を行ったホストマウスに、同種同系の CD44^{low}/ナイーブ CD8⁺ T 細胞を移入することで抗腫瘍効果が誘導可能であることがわかった。以上の結果から、リンパ球減少状態においてナイーブ CD8⁺T 細胞から腫瘍抗原特異的 CTL が効率よく誘導されることが示された。
2. これまでに、HP における CD28 シグナルの関与は報告されていない。そこで、HP に伴う抗腫瘍効果誘導に CD28 シグナルが関与しているか、CD28KO マウスを用いるまたは抗体投与により CD28 シグナルを阻害することにより検討を行った。その結果、ドナーCD8⁺T 細胞における CD28 シグナルは、HP に伴う抗腫瘍効果誘導に必須であることが示された。
3. CD28 シグナル非存在下での HP に伴うドナーT 細胞の分裂、ならびに細胞表面分子の発現について検討を行った。その結果、CD28 シグナルが欠損した場合、分裂の早い CD62L⁺CD44^{high}CD25⁻ T_{EMP}細胞分画が顕著に減少した。また、CD28 シグナル非存在下では、抗原特異的な IFN- γ 産生細胞の欠損が見られた。以上の結果から、HP に伴う T_{EMP}細胞分画の誘導は、CD28 シグナルにより調節されていることが示された。
4. CD28 シグナルは、T 細胞の IL-2 転写活性の上昇を誘導する。そこで、CD28 シグナル欠損による抗腫瘍効果の消失が IL-2 産生の低下によるものか検討を行う目的で、HP の誘導初期ならびに後期において IL-2 投与を行った。その結果、CD28 シグナル非存在下では、IL-2 投与による抗腫瘍効果誘導は見られなかった。また、ドナーCD8⁺T 細胞の分裂、細胞表面分子ならびに IFN- γ 産生について検討を行ったところ、CD28 シグナル非存在下で見られた T_{EMP}細胞分画の減少ならびに IFN- γ 産生細胞の消失は、IL-2 投与により回復しなかった。以上の結果から、HP に伴う抗腫瘍効果誘導における CD28 シグナルの役割は、IL-2 産生誘導のみではないことが示された。

5. これまでに、エフェクター細胞を用いた養子免疫療法において、IL-2 投与により抗腫瘍効果が増強することがわかっている。一方、HP は IL-2 非依存的であることが報告されている。そこで、HP に伴いナイーブ T 細胞により誘導される抗腫瘍効果は、IL-2 投与により増強されるか検討を行った。その結果、低容量の IL-2 投与により HP に伴う抗腫瘍効果誘導は顕著に増強された。

以上、本論文により、リンパ球減少状態に伴う HP を利用することで、ナイーブ T 細胞を用いた養子免疫療法により抗腫瘍効果を誘導することが可能であることがわかった。また、これまでに HP における CD28 シグナルの関与が報告されていなかった点について、HP に伴うエフェクター細胞への機能的な分化において CD28 シグナルが必須であることを新たに報告している。さらに、HP に伴う抗腫瘍効果が IL-2 投与により顕著に増強されることを確認し、ナイーブ T 細胞を用いた養子免疫療法のさらなる抗腫瘍効果の増強につながる足がかりを示している。これらの知見は、学術的な新規性において、また、簡便かつ汎用性の高い抗腫瘍免疫療法の開発といった点で新たな可能性を示すものであり、学位の授与に値するものと考えられる。