

審査の結果の要旨

氏名 甲斐 浩通

本研究では腫瘍免疫において重要な役割を演じていると考えられる細胞接着分子の関与を検討している。白血球の血管内皮へのローリングと固着を司る $\beta 7$ integrinが如何に腫瘍病変への細胞浸潤を制御するか、またそれがどのように腫瘍病変に影響を与えるかについて、 $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスにB16マウスメラノーマ細胞を接種することで解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスの耳にB16マウスメラノーマ細胞を皮下注射したところ野生型マウスに比較して、腫瘍形成の遅延がみられた。
2. 上記の腫瘍部位における免疫細胞の種類および数に関して免疫染色を用いて評価したところ、野生型マウスに比較し、 $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスでは単位面積あたりのCD4⁺ T細胞数の増加が認められた。
3. 腫瘍部位におけるサイトカインおよび、細胞接着分子の発現を quantitative real-time PCRで検討したところ、 $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスの腫瘍部では、有意にIFN γ , CXCL9, CCL5といったTh1系のサイトカインの発現が増加していた。更に、細胞接着分子であるICAM-1, VCAM-1の上昇がみられた。また、野生型マウスと $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスの正常な耳部におけるICAM-1, VCAM-1の発現では、両者に統計学的に有意な差は見られなかった。
4. $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスに抗ICAM-1抗体を静注後、耳部にB16マウスメラノーマ細胞を皮下注射した場合には、control抗体と比較し、有意にマウス耳部での腫瘍形成の促進がみられた。一方、抗VCAM-1抗体の場合には、control抗体と比較し、腫瘍形成の促進はみられなかった。以上から、 $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスでは腫瘍部位でICAM-1といった細胞接着分子の発現が増強することで、炎症細胞が浸潤しやすくなり、CD4⁺ T細胞が増加し、IFN γ といったTh1系のサイトカインの産生が促進される結果、腫瘍形成の遅延が起これると考えられた。
5. $\beta 7$ integrin の腫瘍免疫への関与が皮膚の局所のみならず、遠隔転移においても重要であるのかを検討するために、野生型マウス、 $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスにB16マウスメラノーマ細胞を尾静脈より静注し、肺への血行性転移評価を行った。肺では肉眼的には明らかな腫瘍転移数の差異はみられなかった。

6. In vitroの実験として、 $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスリンパ球のB16マウスメラノーマに対する細胞傷害活性を測定するために、cytotoxicity assayを行ったところ野生型マウスと比較し有意な差を認めなかった。このことから、 $\beta 7$ integrin^{-/-}マウスの血球細胞自体の抗腫瘍効果は野生型と差はないと考えられた。

以上、本論文は B16 マウスメラノーマ細胞に対する腫瘍免疫において、細胞接着分子である $\beta 7$ integrin が重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究は $\beta 7$ integrin を抑制することが悪性黒色腫の腫瘍抑制につながる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。