

# 論文審査の結果の要旨

氏名 大島 大輔

本論文は2章からなり、第1章は胸腺髄質上皮細胞における組織特異抗原の発現を抑制した際の癌免疫への効果について、第2章は胸腺髄質上皮細胞の分化に必須なRANKL/RANKシグナルの下流の解析について述べられている。

第1章では、胸腺髄質上皮細胞において異所的に発現している組織特異抗原により自己免疫応答を引き起こすT細胞が除去される負の選択と呼ばれる機構に着目し、癌関連抗原の発現が低下しているようなモデルマウス胸腺を用い、末梢の腫瘍の形成が抑制できるのか実証して、その抑制機構の解明に取り組んだものであり、以下の結果を得ている。

1. 胸腺の髄質上皮細胞において末梢の組織でのみ発現するタンパク質である組織特異抗原が異所的に発現し、自己応答性T細胞の発現を抑制している。組織特異抗原の一部に、癌細胞特異的な発現を示す癌関連抗原が含まれている。胸腺髄質の構築異常を有するTRAF6欠損マウスの胸腺において、一部ではあるが癌関連抗原の発現が低下していることを半定量RT-PCR法により見出した。このことから、TRAF6欠損マウス胸腺において癌応答性のT細胞が産生している可能性を示した。そしてTRAF6欠損胎仔マウス胸腺から胸腺ストローマを調製し、胸腺のないヌードマウスの腎臓皮下へ移植して、胸腺でのみTRAF6が欠損しているようなTRAF6欠損キメラマウスを作製した。同様に作製した野生型キメラマウスと比較して、TRAF6欠損キメラマウスの方が、皮下移植した癌細胞Meth-Aの腫瘍形成を抑制するという見出しをした。

以上から、癌関連抗原の発現が低下しているような胸腺に依存して、末梢の腫瘍形成が抑制されることを見出した。

2. 上記の実験系で、腫瘍の形成が抑制される機構についてT細胞を介する免疫系に着目して解析している。CTLアッセイを行い、Meth-Aの移植に依存してMeth-Aに対するCTLの活性が上昇し、特に野生型キメラマウスと比較してTRAF6欠損キメラマウスにおいて有意にCTLの活性が上昇していることを見出した。

第2章では、成熟した胸腺髄質上皮細胞の分化に必須なRANK/RANKLシグナルと転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化シグナルに着目し、NF- $\kappa$ Bの活性化因子の遺伝子変異マウス胸腺で発現するmRNAに対するマイクロアレイ解析を行って、以下の結果を得ている。

3. TRAF6 欠損マウス、及び *aly/aly* マウスの胎仔胸腺において、IFN 誘導遺伝子の発現量が低下していたことから、NF- $\kappa$ B によりこれらの遺伝子発現が制御されている可能性を見出した。さらに *in silico* 解析により、IFN 誘導遺伝子の転写制御には STAT1 が関わる可能性を見出した。

4. 上記の結果を実証するため、マウス胎仔胸腺ストローマにおいて RANKL/RANK 刺激依存的に STAT1 のリン酸化が見られること、さらに IFN 誘導遺伝子の mRNA の発現が亢進することを明らかにした。また、この IFN 誘導遺伝子の発現には、I 型インターフェロンのシグナルに非依存的であるということを見出した。

以上、本論文は TRAF6 欠損胸腺に依存して、T 細胞を介した免疫系が活性化し、腫瘍の形成を抑制するということを明らかにした。また、胸腺髄質領域の分化に関わるシグナル伝達経路として、RANKL/RANK 刺激依存的に TRAF6 と NIK の下流で IFN 誘導遺伝子の発現を促進するような転写因子 STAT1 を介した新たな経路が存在する可能性を示した。したがって、本研究は胸腺に依存した新規癌治療法の開発に向けて重要な貢献を成すと考えられる。

なお、本論文第 2 章は、秋山泰身博士、秦俊文博士、金野弘靖博士、廣澤晶久氏、白石琢磨氏、箭内洋見氏、下茂佑輔博士、新澤美穂氏、秋山伸子博士、山下理宇博士、中井謙太博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となってデータの分析、及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

よって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。