

氏 名 (本 籍)	やなぎ さわ かず ひこ 柳 澤 和 彦 (茨 城 県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 3204 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医学研究科
学位論文題目	Impaired proliferative response of V α 24 NKT cells from cancer patients against α -galactosylceramide (担癌患者 NKT 細胞の α -Galactosylceramide に対する増殖能力の低下)
主 査	筑波大学教授 医学博士 住 田 孝 之
副 査	筑波大学併任教授 医学博士 成 松 久 (産業技術総合研究所 主任研究員)
副 査	筑波大学助教授 博士 (医学) 洪 谷 彰
副 査	筑波大学講師 博士 (医学) 宮 永 直 人

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

現在、自己免疫性疾患や移植免疫、腫瘍免疫、免疫不全症、感染症などの領域において第 4 のリンパ球と言われている NKT 細胞が注目を集めている。この NKT 細胞は、その細胞表面上に T 細胞レセプターと NK 細胞マーカーの両者を発現している細胞集団である。NKT 細胞の T 細胞レセプターに対するリガンドとして糖脂質の一種である α -galactosylceramide (α -GalCer) や OCH などの合成物質が現在のところ報告されている。NKT 細胞やそのリガンドを用いることによって様々な病態の解明や治療に役立てようという試みが世界各地で行われている。

腫瘍免疫においては、NKT 細胞の強い転移抑制能力や発癌に対する免疫監視が注目されてきた。特に、 α -GalCer をマウスに投与することによって、癌細胞の肝転移や肺転移を強力に抑制することが報告され、臨床での応用が期待されている。この現象を臨床で応用するには、まずヒト NKT 細胞、特に担癌患者の NKT 細胞がこの α -GalCer に対して正常に反応し機能することが必要である。

本研究では、担癌患者における NKT 細胞の α -GalCer に対する反応性や機能を明らかにすることを目的とし、臨床応用の可能性について考察した。

(対象と方法)

治療対象となりうる進行癌患者 21 名 (食道癌: 6 名, 結腸直腸癌: 6 名, 胃癌: 4 名, 胆嚢癌: 2 名, 子宮癌, 胆管癌, 膵臓癌: 各 1 名) と健康人 22 名を対象とし、研究の主旨を説明して同意を得た。末梢血からリンパ球を分離し、NKT 細胞の α -GalCer に対する反応性を増殖反応や細胞障害活性などを in vitro で検討した。

(結果)

- 1) 末梢血中の NKT 細胞の割合は健康人、担癌患者とも 0.5 ~ 1.0% 程度で有意な差はなかった。
- 2) 健康人では全単核球中の NKT 細胞の割合が、培養後には約 10 ~ 20% に増加するのに対して、担癌患者では約 1 ~ 2% と有意な ($p < 0.001$) 増殖能力の低下を認めた。しかし、この増殖能力低下は、CD3 陰性抗原提示

細胞とNKT細胞を別々に分離した後、1対100～1対10の割合で混合培養した場合には観察されなかった。このことから、担癌患者由来のNKT細胞単独の細胞障害活性は保たれていることがわかった。

- 3) 担癌患者末梢血リンパ球にNKT細胞の分化増殖に関係が示唆されている様々なサイトカインや抗体を添加して α -GalCerに対するNKT細胞の増殖能力が回復するかどうかを検討した。その結果、ヒトNKT細胞上にG-CSFレセプターが発現しており、G-CSFが部分的ではあるが増殖能力を回復させることがわかった。

(考察)

本研究で対象とした担癌患者は、年齢、性別、栄養状態に関して健常人と有意差はなかった。ほかの研究グループは、悪性黒色腫患者においてNKT細胞の α -GalCerに対する増殖反応性は健常人との間に差はないと報告している。このグループの方法は末梢血からNKT細胞と抗原提示細胞を分離した後に α -GalCer、IL-2と共培養したものであった。この手法を用いると、われわれの対象とした担癌患者でもNKT細胞の増殖能力の低下は認められなかった。このことから、NKT細胞の増殖能力低下にCD3⁺T細胞の関与が示唆された。また、担癌患者血清中の因子によってこれらの低反応性が誘導されている可能性も考えられるが、現在までは結論はでない。

本研究では、ヒトNKT細胞上にG-CSFが発現している事を示し、担癌患者NKT細胞増殖反応においてG-CSFが部分的に増殖能力を回復させることを示した。G-CSFがNKT細胞に直接的に作用している可能性のほかに、ほかの細胞集団に作用して低反応性を解除している可能性も考えられた。

(結論)

担癌患者におけるNKT細胞の増殖能力の低下のメカニズムはまだ解明されていないが、本研究ではCD3⁺T細胞の関与の可能性やG-CSFによるNKT細胞の α -GalCerに対する増殖能力の部分的な回復を示した。このことは、NKT細胞を介した癌治療に重要な進展をもたらした。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、担癌患者におけるNKT細胞の α -GalCerに対する反応性を明らかにすることを目的とした研究である。結果として、NKT細胞の増殖能力の低下が認められたが、その原因としてCD3⁺T細胞の関与が示唆された。また、細胞の増殖能はG-CSFにより回復した。これは、NKT細胞を介した癌治療を可能にするための一つのステップであり価値ある研究であり、国際的にも高く評価されている。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。