

氏名	新谷 優歩
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 10355 号
学位授与年月	令和 4 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	人間総合科学研究科
学位論文題目	炎症性発がんにおける DNAM-1 の機能解析

主査	筑波大学教授	博士（獣医学）	杉山 文博
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	濱田 理人
副査	筑波大学講師	博士（医学）	甲斐 平康
副査	筑波大学講師	博士（医学）	千野 裕介

論文の内容の要旨

新谷優歩氏の博士学位論文は、炎症性発がんにおける DNAM-1 の機能を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

〔目的〕

これまでの研究により、免疫受容体 DNAM-1 (DNAX accessory molecule-1, CD226) は T 細胞や NK 細胞の細胞傷害活性を高めることから発がん抑制分子であると理解されてきている。一方で、DNAM-1 は炎症性疾患や自己免疫疾患の病態増悪へ関与することも報告されている。炎症性疾患や自己免疫疾患は慢性的な炎症を誘導し、これらの炎症は発がんとの関連性が示されている。このことから、DNAM-1 は慢性炎症を介した発がん促進に関連している可能性が推察されるが、これまで炎症性発がんにおける DNAM-1 の役割は明らかにされていない。そこで、本研究は炎症性発がんにおける DNAM-1 の機能を明らかにすることを目的として行われたものである。

〔対象と方法〕

著者は炎症性発がんモデルとしてある DMBA/TPA 誘導性腫瘍モデルを用い、野生型または Cd226^{-/-}マウスに DMBA/TPA 誘導性腫瘍を誘導している。また、炎症性発がんにおける CD4⁺Tconv 細胞、Treg それぞれの細胞における DNAM-1 の役割を明らかにするため、T/B 細胞を持たないマウス (Rag2^{-/-}マウス) に野生型または Cd226^{-/-}マウスの CD4⁺Tconv 細胞及び Treg を移入する実験を行っている。さらに、DNAM-1 を介した腫瘍形成促進における IFN- γ の重要性を調べるために、Ifng^{-/-}マウス及び Ifng^{-/-}

Cd226^{-/-}マウスを用いて実験を行っている。

〔結果〕

野生型マウス及び Cd226^{-/-}マウスに DMBA/TPA 誘導性皮膚腫瘍を誘導した結果、著者は Cd226^{-/-}マウスが DMBA/TPA 誘導性発がんに抵抗性あることを明らかにしている。次に、皮膚腫瘍に浸潤する免疫細胞を解析した結果では、CD4⁺T 細胞の浸潤が Cd226^{-/-}マウスにおいて抑制されていることを見出している。そして、著者は細胞移入実験により CD4⁺T 細胞に含まれる細胞サブセットについて調べており、Treg ではなく CD4⁺Tconv 細胞上の DNAM-1 が DMBA/TPA 誘導性発がんにおいて中心的役割を果たしていることを示している。さらに、皮膚に浸潤する免疫細胞の ex vivo 解析やシングルセル RNA-seq 解析より、著者は DNAM-1 が CD4⁺Tconv において IFN- γ の産生を介して炎症性発がんを促進させていることを見出している。そして最後に、著者は CD4⁺T 細胞における IFN- γ の欠損が DNAM-1 の腫瘍形成促進作用を消失させることを明らかにしている。

〔考察〕

これまでの研究において DNAM-1 は CD8⁺T 細胞や NK 細胞の細胞傷害活性の増強を介して、発がんを抑制することが明らかにされている。一方、著者は本研究で炎症性発がんモデルにおいて DNAM-1 が発がんを促進することを見つけている。このような観察結果の相違について著者は、先行研究で用いた実験モデルが CD8⁺T 細胞や NK 細胞の抗腫瘍免疫応答の観察に適したモデルであったのに対し、本研究では CD4⁺T 細胞を中心とした免疫系による発がん促進作用の観察に適したモデルを用いたため、腫瘍免疫における DNAM-1 の異なる側面が観察できたと考察している。ヒトにおいても炎症と発がんの関連性が高いがん種が存在することから、そのようながん種において DNAM-1 は発がん促進に寄与している可能性があることを述べている。

〔結論〕

著者は DNAM-1 は CD4⁺Tconv 細胞の活性化及び IFN- γ 産生を高めることで炎症応答を亢進し、腫瘍形成を促進すると結論づけている。

審査の結果の要旨

〔批評〕

DNAM-1 は、抗腫瘍免疫療法の強力なターゲットとして認識されている。しかし、著者は本研究において DNAM-1 が炎症に起因する発がん物質である DMBA/TPA 誘導性皮膚腫瘍モデルにおいて腫瘍形成を促進させることを明らかにしている。従って、本研究成果は腫瘍免疫における DNAM-1 の役割を理解する上で極めて重要な知見であり、高く評価される。

令和 3 年 12 月 24 日、専門委員会において、論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。