

氏名(本籍)	井 口 研 子 (茨城県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 5488 号		
学位授与年月日	平成 22 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	腫瘍免疫監視における DNAM-1 (CD226) と DNAM-1 リガンドの役割		
主 査	筑波大学教授	医学博士	原 晃
副 査	筑波大学教授	医学博士	高 橋 智
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	大 越 靖
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	林 太 智

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

DNAM-1 (CD226) は接着分子であり、癌細胞などに発現しているリガンドを認識し、CTL および NK 細胞に細胞傷害活性を誘導する活性化受容体である。著者らの研究グループではこの DNAM-1 および DNAM-1 リガンドである CD 155、CD112 を同定してきた。DNAM-1 は種々の癌細胞に高発現していることが明らかになってきたが、生体内における DNAM-1 の細胞傷害活性の誘導の詳細や発癌における腫瘍免疫監視に DNAM-1 が関与するか否かについては不明であった。本研究では DNAM-1 遺伝子欠損マウスを用い、生体内における DNAM-1 の細胞傷害活性の誘導と、発癌における DNAM-1 の機能解析を目的としている。

また、DNAM-1 リガンドである CD155 には膜型と可溶性のアイソフォームが存在し、種々の癌細胞における膜型 CD155 の発現が明らかにされてきたが、可溶性 CD155 については解明されていない。そこで、癌患者検体を用い、種々の癌における可溶性 CD155 の発現を解析し、さらに可溶性 CD155 産生腫瘍細胞を作製しこれをマウスに移植し、生体内における可溶性 CD155 の機能を解析することも目的の一つとしている。

(対象と方法)

- 1) DNAM-1 遺伝子欠損マウスの CTL と NK 細胞を用いてクロミウム遊離試験を行い、DNAM-1 の細胞傷害活性の誘導を解析した。
- 2) DNAM-1 遺伝子欠損マウスに CD155 発現腫瘍細胞株を移植し、生体内における DNAM-1 の細胞傷害活性の誘導を解析した。
- 3) DNAM-1 遺伝子欠損マウスに化学発癌物質を投与して発癌を誘導し、腫瘍免疫監視における DNAM-1 の機能を解析した。
- 4) ヒト癌細胞株や癌患者の癌組織および血清を用いて、種々の癌における可溶性 CD155mRNA とタンパクの発現を解析し、癌の病期との相関について検討した。
- 5) マウス可溶性 CD155 産生腫瘍細胞を作製し、これを野生型マウスに移植し、腫瘍免疫逃避における可溶性 CD155 の機能を解析した。

(結果)

- 1) DNAM-1 遺伝子欠損マウスの CTL と NK 細胞の細胞傷害活性は、野生型マウスに比較して低かった。
- 2) DNAM-1 遺伝子欠損マウスは野生型マウスに比較して Meth A 腫瘍の増大が早く、生存率は低かった。
- 3) DNAM-1 遺伝子欠損マウスは野生型マウスに比較して発癌率が高く、発癌した線維肉腫の CD 155 の発現は高かった。
- 4) 種々のヒト癌細胞株や癌組織において、可溶性 CD155 の mRNA の発現を認めた。HeLa 細胞株の培養上清と癌患者血清中に可溶性 CD155 タンパクの発現を認めた。癌患者血清と健常人血清との間に可溶性 CD155 濃度に有意差は認めなかったものの、濃度が高値の症例は進行癌症例であった。また、癌患者の手術前後を比較すると、可溶性 CD155 濃度は術後血清で有意に低下していた。
- 5) マウス可溶性 CD155 産生 Meth A 細胞を作製した。これを野生型マウスに移植すると増大したが、Mock Meth A 細胞は拒絶された。

(考察)

DNAM-1 遺伝子欠損マウスは CD155 を高発現する腫瘍の増大が早く、生存率も低かったことから、生体内において DNAM-1 は DNAM-1 リガンドを高発現する腫瘍細胞の拒絶に機能することが明らかとなり、生体内においても DNAM-1 は細胞傷害活性を誘導することが示唆された。また、DNAM-1 遺伝子欠損マウスは発癌率が高く、生存率が低いことから、DNAM-1 は発癌を抑制し、生存率を改善することも明らかとなった。さらに、DNAM-1 遺伝子欠損マウスに発癌した線維肉腫の CD155 の発現が高かったことから、DNAM-1 による免疫監視により DNAM-1 リガンドを高発現する腫瘍細胞は排除され、DNAM-1 リガンドを低発現または発現しない腫瘍細胞は DNAM-1 による免疫監視から逃避するものと考えられた。即ち、DNAM-1 は腫瘍免疫監視において重要な機能を有することが明らかとなった。

ヒトの種々の癌において可溶性 CD155 が発現することが明らかとなった。血清中の可溶性 CD155 濃度が高値を示す症例が進行癌であったこと、術後に術前に比して低下したことから、癌患者殊に進行癌患者においては癌が可溶性 CD155 タンパクの主要産生源となる可能性が示唆された。また、マウスに移植した可溶性 CD155 産生腫瘍細胞が拒絶されなかったことから、可溶性 CD155 が DNAM-1 と腫瘍細胞上の膜型 CD155 の接着を阻害することにより、腫瘍細胞が DNAM-1 の免疫監視から逃避するものと考えられた。即ち、可溶性 CD155 は腫瘍免疫逃避に機能することが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

著者が所属する研究グループが同定した接着分子である DNAM-1 および DNAM-1 リガンドである CD155 の生体内での発現と機能について遺伝子欠損マウス、臨床（癌患者）検体を用いて検討し、DNAM-1 が発癌を抑制して、腫瘍免疫監視に機能し、可溶性 CD155 が腫瘍免疫逃避に機能することを明らかにした。発癌および癌免疫におけるこれら接着分子の機能が明らかにされたことは、発癌のメカニズムを明らかにするとともに、臨床応用への第一歩を踏み出すきわめて有用な論文と史料され、高く評価できる。

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。