

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	担がんマウス生体内に存在する接着性新規免疫細胞の同定と機能解析
Title(English)	
著者(和文)	椿卓也
Author(English)	takuya tsubaki
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10821号, 授与年月日:2018年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:近藤 科江,丸山 厚,中村 浩之,西山 伸宏,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10821号, Conferred date:2018/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	椿 卓也
論文審査 審査員		氏 名	職 名	
	主査	近藤 科江	教授	小倉 俊一郎 准教授
	審査員	丸山 厚	教授	
		中村 浩之	教授	
		西山 伸宏	教授	

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「担がんマウス生体内に存在する接着性新規免疫細胞の同定と機能解析」と題し、7 章から構成されている。

第 1 章「研究の背景」では、腫瘍成長に大きく貢献している代表的な免疫細胞である CTL, TAM, MDSC の各々の機能について詳述している。

第 2 章「新規骨髄由来細胞 MLAC の同定と性状解析」では、腫瘍内に浸潤している骨髄由来の CD11b+ Gr-1+ 細胞群を構成する細胞には、未だ未同定の細胞が含まれている可能性があること、各細胞種を識別する膜表面マーカーを用いずに、培養ディッシュに強く接着する細胞を回収し、遺伝子発現解析を行ったところ、既存の骨髄由来細胞とは異なる新規細胞種であったことを述べている。

第 3 章「MLAC の腫瘍増殖促進作用の解析」では、第 2 章にて同定した新規細胞種 MLAC の機能的な特性を MDSC と比較する目的で、マウス肺がん細胞株 LLC の腫瘍増殖促進作用について調べ、MLAC は、早期（8 日目頃）と後期（20 日目頃）の 2 段階で腫瘍増殖を有意に促進し、後期のみで腫瘍増殖促進作用を示した MDSC とは異なる腫瘍促進作用を有することが述べている。また、MLAC と LLC を、非接触型で共培養したところ、LLC の増殖が有意に促進されたことから、MLAC は直接的にがん細胞の増殖促進機能を有しており、共移植後の早期の腫瘍増殖促進作用は、この直接的な増殖促進機能による可能性が高いことを述べている。

第 4 章「MLAC のがん細胞増殖促進機構の解析」では、MLAC が非接触型の共培養で LLC 細胞の増殖を有意に促進したことから、サイトカインを介したがん細胞増殖促進が示唆され、候補因子をサイトカインアレイで探索した結果、MLAC 由来の CXCL1, CXCL2, CXCL5 が、がん細胞の増殖を直接促進することが示唆されたことが述べられている。

第 5 章「MLAC による腫瘍増殖促進機構の解析」では、第 3 章で示された腫瘍増殖促進機能における MLAC と MDSC の違いを解明するために、MDSC の主な機構である(1) 血管新生促進、(2) CTL 抑制、(3) TAM への分化に注目し、MLAC がこれらの機能を有しているかを調査し、CTL 抑制能および TAM への分化能を MLAC は有しておらず、MLAC は機能面でも MDSC と異なることを述べた。

第 6 章「MLAC による MDSC の腫瘍組織内への誘引作用の解析」では、第 4 章のサイトカインアレイの候補因子の中に MDSC の腫瘍内への誘引を促進するケモカイン 7 種が含まれていたことから、MLAC による MDSC 誘引作用を調査し、MLAC 共移植により、LLC 腫瘍内の MDSC が有意に増加したことを述べた。また、腫瘍内の骨髄由来細胞の存在比に注目し、異なる腫瘍サイズにおける各細胞の存在比を調べたところ、MDSC が腫瘍の増殖につれて存在比が増えるのに対し、MLAC は腫瘍サイズに依らずほぼ同じ割合で存在することから、MLAC が MDSC のリクルートに寄与しており、免疫抑制型の腫瘍微小環境構築の開始に普遍的に貢献している可能性があることを述べた。

第 7 章「考察・今後の展望」では、第 2 章から第 6 章の内容について総括し、MLAC が腫瘍内免疫抑制環境の構築に寄与する機構についてモデルを提唱するとともに、MLAC が免疫抑制環境を改善し、既存の免疫療法の治療効果を向上する治療法の開発に貢献できる可能性があるという今後の展望を述べている。

これを要するに、新規腫瘍内浸潤骨髄由来細胞を同定し、免疫抑制を誘導する新たな機構を提唱した本研究で得られた知見は、がん治療に新たな薬剤やデバイスを開発するうえで重要な知見をもたらし、工学上並びに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として十分価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。