

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	片野 いくみ
論文審査担当者	主 査	先端医科学	河 上	裕
微生物学・免疫学	吉 村	昭 彦	皮膚科学	天 谷 雅 行
病理学	坂 元	亨 宇		
学力確認担当者：			審査委員長：	吉村 昭彦
			試問日：	平成27年11月12日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Predominant Development of Mature and Functional Human NK Cells in a Novel Human IL-2-Producing Transgenic NOG Mouse (新規インターロイキン2産生トランスジェニックNOGマウスはヒト造血幹細胞を移植すると機能的成熟ヒトNK細胞が優位に分化する)				
<p>本研究では、リンパ球分化増殖因子であるヒトinterleukin-2 (IL-2) 遺伝子をNOG (NOD/Shi-<i>scid</i>-IL-2Rγ^{null}) マウスへ導入したNOG-IL-2トランスジェニック (Tg) マウスを新たに樹立し、ヒト造血幹細胞の移植を行った。その結果、NOGマウスでは未熟なNK細胞がごく少数しか誘導されなかったのに対し、NOG-IL-2 Tgマウスではヒトがん細胞に対する細胞傷害活性をもつ成熟NK細胞が優位に分化したことから、ヒトNK細胞の分化や機能の解明、生体内での抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity) の評価に利用できる可能性が示された。</p> <p>審査では、NOG-IL-2 Tgマウスを作製した当初の目的を問われたが、NOG-IL-2/IL-15 Tgマウスを用いてヒトNK細胞分化を解析する予定であったが、IL-2遺伝子の単独導入でもヒトNK細胞が優位に分化することが判明し、NOG-IL-2 Tgマウスの解析を進めたと回答された。NOG-IL-2 TgマウスにおけるヒトT細胞分化について問われたが、NOGマウスではヒト造血幹細胞移植後8週以降にヒトT細胞は分化・増幅するが、NOG-IL-2 Tgマウスでは、それよりも前にヒトNK細胞増加により組織傷害等を生じて死亡するので、T細胞分化を評価できない。ヒトNK細胞によるマウス組織傷害を抑制するために、ヒトHLA-C遺伝子導入マウスの作製も検討中であると回答された。遺伝子発現にCMVプロモーターを用いた理由を問われたが、マウス特性を明確に評価しうる高発現系統を作製するために用いたが、結果として、IL-2の産生量が多すぎ、ヒトNK細胞の分化・増殖を十分に制御できないことが判明したので、今後、組織特異的プロモーターや薬剤誘導型プロモーターへの変更も検討していると回答された。pCMVベクターでは成長後に遺伝子サイレンシングによるIL-2発現量の低下が起こらないかと問われたが、未処置のNOG-IL-2 Tgマウスでは高週齢でも、発現低下は認められなかったと回答された。本マウスにヒト腫瘍組織を移植する系の可能性を問われたが、同一ドナー由来の造血幹細胞と腫瘍組織を移植することは簡単ではないと回答された。膵臓がんなどNOGマウスにも生着しない場合があるとの意見には、NOGマウスでも生着し難いがんが存在することに加え、腫瘍組織の移植では、腫瘍内T細胞ががん細胞を拒絶することもあり得ると回答された。</p> <p>以上のように、本研究は、ヒトNK細胞の長期維持など、今後さらに検討すべき課題が残されているものの、ヒトNK細胞の性質や抗腫瘍活性を評価し得る動物モデルを開発した点において、非常に有意義な研究であると評価された。</p>				