

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	上 田 亮 介
論文審査担当者	主 査	先端医科学	河 上	裕
		国立がん研究センター	中 釜	齊
病理学	坂 元 亨 宇		内科学	岡 本 真一郎
皮膚科学	天 谷 雅 行			
学力確認担当者：			審査委員長：	坂元 亨宇
			試問日：	平成27年12月22日

(論文審査の要旨)

論文題名：Interaction of natural killer cells with neutrophils exerts a significant antitumor immunity in hematopoietic stem cell transplantation recipients
(造血幹細胞移植後には、好中球との相互作用によりナチュラルキラー細胞が抗腫瘍免疫を発揮する)

本研究では、マウスモデルを用いて同系造血幹細胞移植後に、ナチュラルキラー(NK)細胞が抗腫瘍免疫に関与すること、腫瘍内好中球はNK細胞の活性化や細胞死抑制作用により、同系造血幹細胞移植における抗腫瘍効果に関与することを明らかにした。

審査では、マウスの同系造血幹細胞移植モデルにおいて、脾細胞を輸注する意義、および純化した細胞分画の輸注を検討する必要性が問われたが、臨床では自家末梢血造血幹細胞移植として末梢血単核球が大量に輸注されており、本モデルはこれに対応していること、輸注したリンパ球がhomeostatic proliferationにより抗腫瘍免疫に重要であること、純化したNK細胞などを輸注する実験も今後必要と考えていることが回答された。同系造血幹細胞移植後の抗腫瘍効果の機序について問われ、本モデルでは移植後早期の抗腫瘍効果を検討しており、造血幹細胞由来のリンパ球よりも、輸注したリンパ球の抗腫瘍効果が主に関与していると回答された。臨床ではNK細胞は移植後早期から末梢血で増加するため、骨髄由来のNK細胞も移植後早期に増加して抗腫瘍効果に関与する可能性について問われ、今後、骨髄由来と脾細胞由来を区別する系での検討が必要であると回答された。全身放射線照射直後には様々なサイトカインが産生され抗腫瘍免疫への影響や、造血幹細胞移植が必要となる点を考慮した実験の必要性が指摘され、今後、造血幹細胞移植をかならずしも必要としないサイクロホスファミド等の薬剤を用いた前処置による実験も検討すべきと回答された。好中球とNK細胞の腫瘍内での位置関係について問われたが、今後免疫組織染色法で詳細に検討すべきと回答された。同系造血幹細胞移植でも移植片対宿主病が誘導されるのかと問われたが、自己免疫反応は誘導されうると回答された。また、今回明らかにした好中球とNK細胞の相互作用の抗腫瘍T細胞応答への影響も検討すべきと問われ、今後、検討したいと回答された。臨床では自家造血幹細胞移植後にNK細胞が抗腫瘍効果を担う可能性が示唆されているが、固形がんよりもNK細胞感受性を有する急性骨髄性白血病を標的にした方がよいのではと指摘されたが、本研究では固形がんにおける同系造血幹細胞移植に焦点をあてて検討したが、今後、急性骨髄性白血病についても検討したいと回答された。

以上、本研究では、さらに検討すべき課題を残すものの、同系造血幹細胞移植後のNK細胞と好中球の相互作用が抗腫瘍免疫応答に関与することとその機序を明らかにし、今後の臨床における自家造血幹細胞移植を用いたがん免疫療法の開発に有意義な研究であると評価された。