

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	上 田 亮 介
<p><b>主 論 文 題 名</b></p> <p>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發揮する)</p>			
<p><b>(内容の要旨)</b></p> <p>従来、同種造血幹細胞移植とは異なり、自家造血幹細胞移植の抗腫瘍効果の機序として免疫反応は関与しないと考えられてきた。しかし、自家移植の前処置により誘導されるリンパ球減少状態に引き続き、造血幹細胞とともに輸注されるT細胞は急速に増殖する(ホメオスタティック・プロリフェレーション(HP))。この際、リンパ球の増殖シグナル閾値が低下することにより、がん抗原を認識する腫瘍特異性T細胞が増殖・活性化し、強力な抗腫瘍免疫を發揮する事が明らかとなってきた。さらに、造血幹細胞移植後には、腫瘍微小環境で発現が亢進するリンパ管形成因子により制御性T細胞が抑制され、免疫抑制環境を解除することにより抗腫瘍免疫反応が増強されることを報告してきた。しかし、自家造血幹細胞移植の抗腫瘍免疫におけるナチュラルキラー(NK)細胞を含む自然免疫系の関与は明らかとなっていない。また、近年、ヒト及びマウスにおいて、好中球がNK細胞の生存、成熟、機能発現に必要である事が報告されている。そこで、自家移植後の抗腫瘍免疫誘導におけるNK細胞の役割、特に腫瘍内好中球との関わりに焦点をあてて、免疫学的機序を検討した。マウスの同系造血幹細胞移植レシピエントに、マウス大腸がん細胞株CT26を皮下移植するモデルを用いて実験を行った。まず、NK細胞が抗腫瘍効果にどの程度関与しているか検討するために、NK細胞除去抗体を移植後早期から腹腔内投与したところ、自家移植により得られる抗腫瘍効果の大部分が移植後早期から明らかにキャンセルされ、NK細胞が自家移植後早期の免疫学的抗腫瘍効果の大部分を担う事を見出した。自家移植後のNK細胞の性状を解析したところ、腫瘍及び脾臓内でKi67高値であることから増殖が盛んな状態にあり、特に腫瘍内NK細胞では抑制性受容体NKG2Aの発現が低下しており、一方で、細胞傷害活性やサイトカイン産生能が高い形質を有していることがわかった。また、自家移植後早期より多数の好中球が腫瘍内に浸潤しており、好中球除去抗体を腹腔内投与すると、腫瘍内NK細胞の活性化は阻害され、Ki67値がさらに高値となる一方で細胞死誘導が亢進していた。これらの結果より、腫瘍内好中球は造血幹細胞移植後のNK細胞の活性化や細胞死の抑制の役割を担い、造血幹細胞移植の抗腫瘍効果の発現・維持に関与する事が示唆された。本研究により明らかとした造血幹細胞移植後のNK細胞と好中球の相互作用機序の解明は、造血幹細胞移植を用いたより効果的ながん治療法開発に貢献しうると考えられた。</p> <p>今後、好中球が自家移植後にNK細胞を活性化し、細胞死を抑制する免疫学的分子機序の検討を行う予定である。</p>			