

アイレス フラビオ モンテイロ

氏名	AYRES FLAVIO MONTEIRO
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第45号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Human dendritic cells mediate anti-tumor activity against hematopoietic tumor cells without direct contact and Fas/FasL killing pathway (細胞の直接相互作用が必要でなく、Fas/FasL による殺細胞シグナルの関与が認められない造血器腫瘍細胞に対するヒト樹状細胞による抗腫瘍活性)
論文審査委員	主査 教授 内藤 眞 副査 教授 相澤 義房 副査 教授 安保 徹

博士論文の要旨

樹状細胞はその成熟の過程で、抗原取り込み能が低下すると共に、MHC 分子や供刺激分子の発現が増強する。樹状細胞は、これらの表面抗原の変化により、抗原提示能を高め、免疫反応を引き起こすと考えられている。最近、樹状細胞は抗原提示を行うのみでなく、腫瘍細胞に対して直接細胞傷害活性を有することが報告されている。我々は、樹状細胞による腫瘍細胞に対する直接細胞傷害活性のメカニズムを明らかにする目的で、ヒト単球由来樹状細胞を用いて、造血器腫瘍細胞株に対する細胞傷害活性を、以下の3つの検索方法を用いて検討した。すなわち、 ^3H -チミジンの取り込みを用いた樹状細胞による腫瘍細胞の増殖抑制の検討、 ^3H -チミジンの取り込んだ腫瘍細胞を標的細胞とする樹状細胞の腫瘍細胞に対するアポトーシス誘導作用、および、 ^{51}Cr クロムをラベルした腫瘍細胞を標的細胞とする樹状細胞の腫瘍細胞に対する細胞膜傷害（ネクロシス）作用について検討した。樹状細胞による腫瘍細胞の増殖抑制の検討では、単球由来樹状細胞は、6種類の腫瘍細胞株に対しその増殖を抑制し、4種類の腫瘍細胞株に対してはその増殖を促進した。これらの樹状細胞による増殖もしくは促進作用は、腫瘍細胞における Fas タンパクの発現との関連性はなく、樹状細胞による腫瘍細胞の増殖抑制は Fas/FasL 殺細胞シグナルを介する作用ではないと考えられた。トランスウェルを用いた樹状細胞と腫瘍細胞が直接接触しない系においても、単球由来樹状細胞は腫瘍細胞の増殖を抑制し、直接接触する系では増殖が樹状細胞により促進された2つの腫瘍細胞においても、その増殖が抑制された。単球由来樹状細胞による細胞傷害活性の検討では、 ^{51}Cr クロムをラベルした腫瘍細胞を標的細胞とする樹状細胞の腫瘍細胞に対する細胞膜傷害作用は認められなかったが、 ^3H -チミジンの取り込んだ腫瘍細胞を標的細胞とする樹状細胞の腫瘍細胞に対するアポトーシス誘導作用は、樹状細胞による増殖抑制が示された全ての腫瘍細胞株において認められた。慢性骨髄性白血病急性転化症例由来の K562 とパーキットリンバ腫細胞株である BY94 においては、樹状細胞による増殖抑制も細胞傷害も認められなかった。Fas

を発現する腫瘍細胞に対する樹状細胞の増殖抑制効果は、Fas に対するモノクローナル抗体を添加して中和しても解除されなかった。また、単球由来樹状細胞には、FasL の mRNA およびタンパクの発現は認められなかった。以上の結果より、樹状細胞の造血器腫瘍細胞株に対する抗腫瘍作用は、直接細胞接触が不要な細胞増殖抑制作用と Fas/FasL 殺細胞シグナルを介さないアポトーシス誘導作用によって引き起こされるものと考えられた。

審査結果の要旨

申請者はヒト単球由来樹状細胞を用いて、造血器腫瘍細胞株に対する細胞傷害活性を検討した。

³H-チミジンの取り込みで見た腫瘍細胞の増殖抑制の検討では、単球由来樹状細胞は6種類の腫瘍細胞株に対し増殖を抑制し、4種類の腫瘍細胞株に対しては促進した。これらの樹状細胞による増殖もしくは促進作用は腫瘍細胞の Fas タンパクの発現とは関連せず、腫瘍細胞の増殖抑制は Fas/FasL 殺細胞シグナルを介するものでないと考えられた。また、トランスウェルを用いた樹状細胞と腫瘍細胞が直接接触しない系でも、樹状細胞は腫瘍細胞の増殖を抑制し、直接接触する系で増殖が促進された2つの腫瘍細胞でも増殖の抑制を示した。

Fas を発現した腫瘍細胞に対する増殖抑制効果は、Fas のモノクローナル抗体を添加しても解除されず、樹状細胞には FasL の mRNA およびタンパクは認められなかった

⁵¹クロムでラベルした腫瘍細胞に対し樹状細胞は細胞膜傷害作用を示さなかったが、樹状細胞が増殖抑制を示した全ての腫瘍細胞株においてアポトーシス誘導作用がみられた。細胞株によっては樹状細胞の増殖抑制や細胞傷害は認められなかった。

以上、樹状細胞による抗腫瘍作用について Fas/FasL や細胞接触を介さない機序の可能性を示し、この点に学位論文としての価値を認める。