

氏名	リ チョウシュン 李 長 春
学位	博 士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第56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	Immunopotential of NKT cells by low-protein diet and the suppressive effect on tumor metastasis (低蛋白食における NKT 細胞の免疫増強と腫瘍転移 抑制作用)
論文審査委員	主査 教授 内 藤 眞 副査 教授 安 保 徹 副査 教授 青 柳 豊

博士論文の要旨

【序論】肝臓は従来より非リンパ臓器といわれているが、NK細胞とT細胞の性質を併せ持つ Natural killer T(NKT)細胞が多く存在し、自然免疫において重要な働きを担っている。NKT細胞は通常の胸腺由来のT細胞とは異なり活性化ならびにその分化はCD1d抗原に拘束されており、腫瘍、自己胸腺細胞および肝細胞に対する細胞傷害活性を有し、肝臓や肺への腫瘍転移抑制に関わっていることが知られている。また、ストレスを与えることにより肝臓内NKT細胞による自然免疫の活性化を誘導することを我々は報告している。本研究は低蛋白食による低栄養状態がNKT細胞の抗腫瘍効果にどういった影響を与えるかどうかについて検討した。

【方法】実験動物は6~8週齢のC57BL/6(B6)マウスのほかにNKT細胞を遺伝的に欠損するCD1d(-/-)マウスを用いた。腫瘍細胞は肝臓および肺転移モデルであるEL4(T-cell lymphoma)および3LL(lung carcinoma)を用いし、経静脈移植及び腹腔注射による移植を行った。腫瘍接種2週間前よりマウスに5%低蛋白食を与え、接種後も継続して与えた。正常群マウスには通常食(蛋白含有量25%)を与え、同様に腫瘍接種後もこれらの食を与え続けた。2週間後、肺と肝臓等臓器への腫瘍転移を調べ、肝臓および脾臓のリンパ球を分離しその細胞表面マーカー(CD3、NK1.1、IL-2R β)をフローサイトメリーにて解析した。そして各群の生存率、または各群の腫瘍に対する細胞傷害活性ならびにRT-PCRによるサイトカインのmRNA発現などを調べた。

【結果と考察】5%低蛋白食投与し EL4、あるいは 3LL 腫瘍を接種したマウスの生存率は通常食投与マウスのそれと比較すると著明な延長を示した。興味深いのは、NKT 細胞を欠損する CD1d(-/-)マウスは 5%低蛋白食を与えても生存率の延長が認めなかった現象であった。実際に 5%低蛋白食投与を行った担癌マウスでの肝臓と肺への EL4、3LL の転移は通常食投与マウスのそれと比べ、1/3~1/4 程度まで抑制を認めたが、このような抑制は 5%低蛋白食投与 CD1d(-/-)マウスでは見られなかった。肝臓リンパ球サブセットの変化については通常食投与の EL4 担癌マウスで NKT 細胞の減少を認めたが、5%低蛋白食投与マウスでは担癌状態でも NKT 細胞の減少は認められなかった。NK 細胞傷害活性については肝臓リンパ球特異的に 5%低蛋白食投与だけで活性が増大し、EL4 を接種してもその活性に変化はなかった。抗腫瘍活性については肝臓、脾臓リンパ球ともに 5%低蛋白食投与マウスでの活性が増強傾向にあった。さらに、5%低蛋白食投与マウスの肝臓において IFN- γ および IL-4 の発現が増強した。以上の結果より 5%低蛋白食により NKT 細胞が活性化をし、細胞傷害活性、およびサイトカイン産生が増大したことが明らかとなった。低蛋白食は NKT 細胞の活性化により腫瘍に対する自然免疫を増強させる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

栄養は免疫系に大きな影響を与える。申請者は低蛋白食飼育マウスを用いて、低栄養状態が抗腫瘍作用に及ぼす影響を NKT 細胞に注目して検討した。正常および低栄養状態の C57BL/6 マウスに 2 種の腫瘍細胞を接種したところ、低栄養マウスでは生存率の延長を示した。NKT 細胞を調べると、正常マウスでは減少したのに対し、低栄養マウスでは減少せず、NKT 細胞の抗腫瘍活性は増強していた。また、低栄養状態のマウスでは IFN- γ と IL-4 の発現が増強した。NKT 細胞欠損マウスでは腫瘍細胞の接種によってこのような変化は見られなかった。

本研究は低蛋白食による低栄養状態が一種のストレスとして NKT 細胞を活性化し、腫瘍に対する自然免疫が増強することを強く示唆した。この点に学位論文としての価値を認める。