

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

論文提出者	森本 宏衣
論文審査委員	(主 査) 朝日大学歯学部 教授 住友 伸一郎 (副 査) 朝日大学歯学部 教授 近藤 信夫 (副 査) 朝日大学歯学部 教授 柏俣 正典
論文題目	
マウス口腔扁平上皮癌細胞株を用いた腫瘍微小環境モデルにおける免疫抑制機構の解析	
<p><u>論文審査の要旨</u></p> <p>癌による免疫系制御には、特異的な受容体を介した制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) の誘導および様々な因子を介した腫瘍関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast: CAF) や、骨髄由来免疫抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell: MDSC) の誘導が重要な役割を果たすことが報告されている。腫瘍との相互作用により、癌組織微小環境 (tumor micro environment: TME) のニッチを占める線維芽細胞の一部は CAF に変化し、癌の悪性化に関与する活動的な役割を担う。CAF は、肺癌、大腸癌、口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma: OSCC) などにおいて血管新生、浸潤、転移を促進することが知られており、予後不良と密接に相関する。CAF はまた、様々な液性因子を介して腫瘍細胞と相互作用する。CAF 自身の放出する CCL2, CCL7, IL-6, COX2, CXCL8, TNF, VEGF, IL-33 などのサイトカインや酵素は腫瘍の増殖、浸潤、転移や免疫抑制を促進することが報告されている。CAF はさらに、Treg の誘導や MDSC の誘導に関与することが知られているが、その上位において CAF の免疫抑制作用を制御する因子や作用機序についてはまだ十分に解明されていない。</p> <p>稲垣らは C3H マウス口腔扁平上皮癌細胞株 Sq-1979 またはそのサブクローン、および同系マウス由来の線維芽細胞 (10T1/2) と抗 CD3 抗体刺激脾細胞により構成される TME モデルを構築し、Sq-1979 細胞が特異的に放出する液性因子が 10T1/2 細胞との共培養下において、抗体刺激脾細胞の IFN-γ 産生能を強制的に抑制することを突き止めている。一方、Sq-1979 細胞移植マウスの頸部転移リンパ節巣から樹立した L5-11 を始めとする L 細胞群にはその作用が見られていない。</p> <p>Sq-1979 細胞が特異的に放出する液性因子を探るため、本研究ではまず、L5-11 で発現が低く Sq-1979 細胞で発現の上昇しているサイトカイン群を発現遺伝子レベルでスクリーニングした。その結果、Sq-1979 細胞特異的に mRNA 発現の高かったサイトカイン遺伝子として <i>Ccl2</i>, <i>Ccl7</i>, <i>Il1a</i>, <i>Il1f6</i>, <i>Il6</i> mRNA が見出された。これらに対する中和抗体を用いた検討から、IL-1α が特異的にこの免疫抑制作用の促進に関与することが示唆された。さらに IL-1α タンパク質を用いた検討から、IL-1α が単独で間葉系細胞存在下で誘導される免疫抑制作用を促進することや、Sq-1979 細胞の培養上清は 150 pg/ml の IL-1α と同等の生理活性を有していることが判明し、OSCC 組織における TME では、IL-1α が間葉系間質細胞を介した免疫抑制を促進することが強く示唆された。</p> <p>頭頸部扁平上皮癌では、CAF が筋線維芽細胞 (MF) の性質を獲得し <i>B7H1</i> (<i>PD-L1</i>) や <i>B7CD</i> (<i>PD-L2</i>) などの B7 ファミリー遺伝子を介して活性化 T 細胞の増殖を抑制することが報告され</p>	

ているが、IL-1 α 処理した 10T1/2 細胞では MF のマーカーである *α SMA* や上記 B7 ファミリー遺伝子の mRNA 発現は変化しなかった。これらの事実から、IL-1 α による免疫抑制の促進は、少なくともこれら B7 ファミリー遺伝子の発現変化や、10T1/2 細胞の MF への形質変化を介して引き起こされるものではないことが示唆された。一方、IL-1 α の作用により 10T1/2 細胞の *Ccl2*, *Ccl7*, *IL-6* mRNA 発現が顕著に誘導され、IL-1 α シグナルの一部は IL-6 や CCL2 の機能を介して免疫抑制に関与することが推測された。

本研究の結果および今後のさらなる研究により、OSCC 細胞由来の IL-1 α を介した免疫制御機構が解明され、OSCC 患者の予後および生存率の改善に貢献することが考えられた。本研究は歯科臨床に極めて価値ある所見を提供したものであり、したがって、審査委員は博士(歯学)の学位を授与するに値するものと判定した。