

氏名	榮川伸吾
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4490 号
学位授与の日付	平成24年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Enrichment of Foxp3 <sup>+</sup> CD4 Regulatory T Cells in Migrated T Cells to IL-6 <sup>-</sup> and IL-8-Expressing Tumors through Predominant Induction of CXCR1 by IL-6 (Foxp3陽性CD4 TregはIL-6の作用により優位にCXCR1 (IL-8レセプターA)を発現し、IL-6およびIL-8産生腫瘍に対して遊走する)
論文審査委員	教授 谷本 光音 教授 松浦 栄次 准教授 青山 裕美

#### 学位論文内容の要旨

近年、制御性 T 細胞が、抗腫瘍免疫応答の抑制に関与することが報告されている。末梢血中の Foxp3 陽性 CD25 強陽性 CD4 制御性 T 細胞(natural occurring Treg; nTreg)の卵巣がん患者における腫瘍局所への集積や予後不良な腫瘍への浸潤、さらには、末梢血中の Treg 数の上昇が進行がん患者において認められている。同様の患者では免疫機能が抑制され、がんワクチンをはじめとした免疫療法の臨床試験でも十分な効果が得られない。Treg と腫瘍の関係は明らかにされてきたが、腫瘍局所で Treg がどのように抑制能を発揮するかということや Treg の腫瘍への遊走機構は明らかにされていない。

本研究において、近年当研究室で樹立した肺腺がん細胞株 5 種、悪性中皮腫株 1 種、悪性黒色腫株 1 種におけるサイトカイン産生を調べた。トランスウェルを用いたこれら腫瘍株に対する健常人末梢血単核球の遊走試験では、IL-6、IL-8 両産生腫瘍細胞株に対して Foxp3 陽性 CD4 Treg が優位に遊走することが明らかとなった。これは IL-6 を介した Foxp3 陽性 CD4 Treg 上の CXCR1 発現上昇によるものであった。腫瘍により産生される IL-8、IL-6 によって Treg 上に発現上昇した CXCR1 を介した Treg の遊走は、腫瘍の免疫回避機構のひとつであると考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

本研究では、肺がん細胞株を用いて、特に IL-6 および IL-8 産生株においてその増殖抑制の免疫学的な回避機構を知ることを目的として研究を行った結果を報告している。トランスウェルを用いた細胞培養液中への健常人末梢血単核球の遊走試験では、抑制性 T 細胞が産生株に有意に増加すること。さらにこの増加は IL-6 を介した CXCR1 の発現上昇が関与していること。こうしたことから IL-6 もしくは IL-8 など炎症性サイトカインの発現を抑制することで制御性 T 細胞の上昇を抑え、その結果として腫瘍細胞増殖の抑制につながる可能性を肺がん細胞株において新たに見出したものである。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。