

学位授与番号	医博甲第1452号		
学位授与年月日	平成13年3月22日		
氏名	アイマン エルネムル		
学位論文題目	Human pancreatic cancer cells express non-functional Fas receptors and counterattack lymphocytes by expressing Fas ligand ; a potential mechanism for immune escape		
論文審査委員	主査	教授	中 沼 安 二
	副査	教授	須 田 貴 司
		教授	磨 伊 正 義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

膵癌の治療成績は、他の消化器癌の治療成績と比べてきわめて不良である。その原因として、膵癌細胞の持つ強い浸潤・転移能で代表される生物学的悪性度が考えられている。しかし、これまでに膵癌細胞の免疫回避能からみた悪性度の評価に関しては、詳細な研究がなされていない。本研究では、膵癌の代表的培養細胞5株(Capan-1, AsPC-1, BxPC-3, Panc-1, MIAPaCa-2)と外科的に切除された7例の膵癌組織(癌巣部および非癌部)を用いて、膵癌細胞における Fas/Fas-ligand の mRNA および蛋白レベルでの発現状況を検討し、膵癌細胞のもつ免疫回避能について検討した。得られた成績は以下のように要約される。

- 1) 5つの膵癌細胞株すべてに Fas および Fas-ligand の発現を認めた。
- 2) 7例のヒト膵癌組織においては、Fas は非癌部および癌巣部の両方に発現が認められたが、Fas-ligand は非癌部よりも癌巣部により強く発現していた。
- 3) CH-11 によるアポトーシス感受性試験では、Capan-1 細胞のみが Jurkat 細胞と同程度の強い感受性を示してアポトーシスが誘導されたが、他の4株の膵癌細胞は抵抗性を示してアポトーシスに陥る細胞はほとんど認められなかった。すなわち、5株中4株(80%)の膵癌細胞は十分量の Fas 蛋白を発現しているにもかかわらず、Fas のシグナル伝達が機能していなかった。
- 4) アポトーシス抵抗性を示した Panc-1 細胞と Jurkat 細胞を混合培養した結果、Jurkat 細胞がアポトーシスに陥り、Panc-1 細胞の多くは生存していた。すなわち、両細胞は Fas/Fas-ligand をともに発現しているながら、nonfunctional Fas を発現している Panc-1 細胞の方が Jurkat 細胞を counterattack していた。
- 5) 切除膵癌組織内に見られるアポトーシス細胞を single-stranded DNA 免疫染色で観察したところ、Fas-ligand を強く発現している膵癌細胞の周囲には、リンパ球様細胞(CD45 陽性細胞)と考えられる免疫担当細胞が染色されてアポトーシスに陥っている像が観察されたが、膵癌細胞はほとんど viable であった。すなわち、膵癌組織中においても、膵癌細胞によるリンパ球様細胞への counterattack の存在が観察された。

以上の成績より、膵癌細胞の多くで nonfunctional Fas および functional Fas-ligand の発現があり、これにより免疫回避していることが示唆された。本研究は、膵癌細胞のもつ強い免疫回避能が、膵癌の生物学的悪性度を規定している一因であることを指摘した価値ある研究と評価された。