

谷口 啓介 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

アポトーシス細胞腫瘍ワクチンおよび腫瘍化学療法における
S19 リボソームタンパク質二量体の役割
(Role of the ribosomal protein S19 dimer in apoptotic cell tumor vaccine
and in tumor chemotherapy)

アポトーシス細胞から放出される S19 リボソームタンパク質 (RP S19) 二量体は、単球/マクロファージ/樹状細胞の C5a 受容体に結合し、これらの細胞を局所へ動員してアポトーシス細胞の貪食処理を促すと共に、アポトーシス細胞に由来する抗原を T 細胞に提示する。本研究は RP S19 二量体を介した上記の現象が、抗癌剤 cis-diamminedichloroplatinum (II) (cis-DDP) で誘導されるアポトーシス癌細胞を用いた腫瘍ワクチンの効果発現や、全身性化学療法における獲得免疫系の反応に関与している可能性について、明らかにする事を目的として行われた。

BALB/c マウス由来の Colon-26 細胞を、cis-DDP 処理によりアポトーシスを誘導した後に同系マウスに免疫し、その後に Colon-26 生細胞を移植したところ、多くのマウスで腫瘍が拒絶された。cis-DDP 処理癌細胞の接種部位には、F4/80 や DEC-205 陽性のマクロファージ/樹状細胞の顕著な浸潤が認められ、腫瘍排除マウスの脾細胞は Colon-26 に特異的な傷害活性を示した。cis-DDP 処理 Colon-26 の培養上清には RP S19 二量体が検出された。しかし、走化活性を有する RP S19 の二量体化に耐性の Gln137Asn-RP S19 変異体遺伝子を高発現させた Colon-26 を cis-DDP 処理して用いるか、あるいは家兎抗 RP S19 IgG を共存させて同様な実験を行った場合には、腫瘍ワクチン効果は有意に減弱した。また、Colon-26 担癌マウスに低用量 cis-DDP を静脈内投与した際に、正常マウスでは腫瘍排除が認められたが、T 細胞を欠くヌードマウスでは認められなかった。腫瘍を排除したマウス個体は Colon-26 の再移植を拒絶し、回収した脾細胞の Colon-26 に対する傷害活性は増強していた。cis-DDP 投与後の腫瘍では、内因性の Toll-like receptor リガンドである high-mobility-group box 1 (HMGB1) の核から細胞質への移行が認められた。また、単球増多マウスでは、低用量 cis-DDP による化学療法の効果が増強した。以上より、cis-DDP 癌化学療法の治療効果に獲得免疫系による抗腫瘍免疫が関与しており、この効果の発現にアポトーシスに陥った癌細胞から遊離した RP S19 二量体による、単球/マクロファージ/樹状細胞の癌組織への遊走が関与していることが示された。

審査では、1) 腫瘍を拒絶する獲得免疫反応の実態、2) 抗腫瘍免疫の抗原特異性、3) 免疫アジュバントの使用の有無、4) ネクローシス細胞とアポトーシス細胞の抗原性の違い、5) cis-DDP 投与量の妥当性、6) 他の化学療法剤の効果との比較、7) RP S19 二量体に対する免疫応答の有無、8) RP S19 二量体の細胞外放出の機序、9) RP S19 二量体が走化性を発現する細胞の種類、10) 変異 RP S19 二量体の作用、などについての質疑がなされ、申請者よりの確かな回答がなされた。

本研究は cis-DDP 処置アポトーシス細胞から放出される RP S19 二量体が、アポトーシス癌細胞ワクチンによる抗腫瘍免疫の誘導に重要な役割を果たしていることを示し、cis-DDP 癌化学療法の治療効果に獲得免疫系が関与していることを示したものであり、優れた研究として学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審査結果

学位申請者名： 谷口 啓介

専攻分野： 分子病理学

学位論文名：

アポトーシス細胞腫瘍ワクチンおよび腫瘍化学療法における
S19 リボソームタンパク質二量体の役割
(Role of the ribosomal protein S19 dimer in apoptotic cell tumor vaccine
and in tumor chemotherapy)

指導教員名： 山本 哲郎 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 23年 2月 7日

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審査委員 免疫学担当教授

阪口 薫雄

審査委員 泌尿器病態学担当教授

江藤 正俊