

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	岡 直人
論文担当者	主 査 黒田 悦史
	副 査 石戸 聡
	副 査 辻村 亨
学位論文名	IL-12 regulates the expansion, phenotype, and function of murine NK cells activated by IL-15 and IL-18 (IL-15、IL-18 によって活性化されたマウス NK 細胞における IL-12 の役割)
論文審査の結果の要旨	
<p>ナチュラルキラー細胞 (natural killer: NK 細胞) は悪性腫瘍における免疫治療に有効な細胞であることが知られている。これまでの報告から、NK 細胞に対し種々のサイトカインや抗原にて刺激を行うことで、様々な特性を有したフェノタイプに分化することが示されており、特に IL-12/15/18 による刺激では Long-lived あるいは memory-type の NK 細胞に変化することが報告されている。そこで本研究では IL-12/15/18 の組み合わせにより効果的に effector-type や memory-type の NK 細胞を誘導することが可能か否かを検討し、悪性腫瘍に対する効果的な NK 細胞療法を開発することを目的とした。本研究結果として以下の結果が得られた。①IL-18 欠損マウス脾臓より採取した NK 細胞は IL-15 および IL-18 の受容体を発現しており、IL-15/IL-18 刺激により増殖、活性化マーカーの誘導、細胞傷害活性の増強を示した。②IL-12 受容体の発現の増強が認められ、IL-12 刺激により多量の IFN-<math>\gamma</math>誘導が誘導されたが、一方で NK 細胞の増殖や細胞傷害活性は低下した。③IL-12 刺激では免疫抑制分子である TIM-3、LAG-3、NKG2A などの発現が増強されると共に、CD25 (IL-2 受容体) と IL-18 受容体 <math>\alpha</math> 鎖を誘導した。④IL-12 刺激により誘導された NK 細胞に IL-2/IL-18 にて再刺激することで、増殖反応、細胞傷害活性、サイトカイン産生などが促進された。これらの結果より、IL-15/IL-18 刺激では effector-type の NK 細胞が誘導され、その後に IL-12 で刺激することで誘導される NK 細胞は memory-type である可能性が示された。</p> <p>このように IL-12/15/18 の組み合わせにより effector および memory-type の NK 細胞を誘導することが可能であった。悪性腫瘍の免疫治療においては効果的に effector-type NK 細胞を誘導しながら、IL-12 をブロックすることで memory-type の誘導を抑える治療法が有効となる可能性がある。以上より、悪性腫瘍に対する新たな治療法の開発という点からも臨床的に意義がある研究であり、学位論文に値すると判断した。</p>	