

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 楠 俊輔

本研究は肝臓がん抑制能を持つことが示唆されている AIM タンパク質を用いた新規の癌治療法の開発のために、AIM タンパク質が抗がん作用を発揮するために必須である細胞表面上への集積方法を開発し、その方法によって肝臓がんの治療法効果の検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. AIM タンパク質が抗がん作用を発揮するためには、がん細胞表面上に集積することが必須である。そこで、AIM タンパク質を集積させる方法を模索した際に、マウスとヒトの肝臓がん部位において IgG が強く集積し、それは細胞内ではなく細胞表面上であることが見出された。この IgG の集積は肝臓の類洞内皮細胞または、肝細胞上で IgG の Fc 領域を認識して結合する FcRn 受容体と結合することで集積していることが示唆された。
2. AIM タンパク質をがん部位に集積させる方法として、IgG と FcRn 受容体の結合を応用するため、AIM タンパク質に IgG の Fc 領域を融合させた AIM/IgG-Fc 融合タンパク質を作製した。この融合タンパク質を発現するプラスミドを作製し、発現チェックならびに抗 AIM 抗体カラムを用いた精製を行い、精製 AIM-Fc 融合タンパク質が得られた。
3. 精製された AIM-Fc 融合タンパク質を用いて、肝臓がんを発症したマウスに投与したところ、がん部位に強く集積させることができ、この AIM-Fc 融合タンパク質の集積は通常の AIM と比較して非常に高いがん部位への集積効率と特異性を持つことが示された。
4. AIM-Fc 融合タンパク質による肝臓がんの治療効果を検討したところ、AIM-Fc 融合タンパク質が集積している部分において補体系の C3 の活性化が検出され、さらに攻撃されて死細胞となったがん細胞を貪食するためにマクロファージが浸潤してきた様子が観察された。さらに、このがん部位へのマクロファージの浸潤数を計測したところ、非投与の肝臓がん組織に比べて、AIM-Fc 融合タンパク質を投与した肝臓がん組織では浸潤数が著しく増加した結果が得られた。このことから、AIM タンパク質にはマクロファージのリクルート能を持たないことが分かっているため、AIM-Fc 融合タンパク質が抗がん作用を発揮したことでがん細胞が攻撃を受けて死細胞となり、それを貪食するためにマクロファージが浸潤してきていることが示唆された。
5. 肝臓がん初期のマウスに AIM-Fc 融合タンパク質を投与し、肝臓がんの症状を進行させるために期間を置いた後にマウスの肝臓を観察したところ、AIM-Fc 融合タンパク質を投与したマウスで、肝臓がんを全く発症しなかった個体が観察された。N 数が 2 であることから、観察するマウスの数を増やして検討を行う必要があるが、AIM-Fc 融合タンパク質の効率的な抗がん作用に期待される結果が得られた。

以上、本論文は肝臓がん抑制能を持つ AIM タンパク質を用いた癌治療法の開発のための基盤となる結果を得ることができた。本研究によって見出された肝臓がん部位において IgG が強く集積する現象や、AIM タンパク質を用いた肝臓がん治療方法は、今までにない新規の癌治療法の開発につながる知見であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。