

審査の結果の要旨

氏名 記村 貴之

本研究はリンパ管が腫瘍免疫の成立にどのような役割を果たしているのかを明らかにするため、リンパ灌流障害を呈する k-cyclin トランスジェニック (kCYC^{+/+}) マウスを用いて腫瘍に対する免疫応答の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. kCYC^{+/+}マウスに対して B16 メラノーマ細胞または EL-4 リンパ腫細胞を接種したところ、いずれの細胞株においても腫瘍形成が促進された。また、リンパ流障害マウスにおいて、腫瘍の所属リンパ節について組織学的に検討したところ、B16 メラノーマ細胞の転移が減少するという結果が得られた。
2. 腫瘍接種後の所属リンパ節におけるサイトカイン発現を quantitative RT-PCR で評価したところ、kCYC^{+/+}マウスにおいてサイトカインの発現が低下していることが示された。
3. kCYC^{+/+}マウスの所属リンパ節において腫瘍由来のルシフェラーゼを定量して腫瘍抗原の流入を評価したところ腫瘍抗原の流入が減少していることが示された。また OVA を導入された B16 メラノーマ細胞を接種後に所属リンパ節から CD11c 陽性樹状細胞を回収し、OVA 特異的ハイブリドーマと共培養することで抗原提示能を評価したところ、kCYC^{+/+}マウスにおいて腫瘍抗原の提示が減弱していることが明らかになった。
4. 腫瘍に対する細胞障害活性をリンパ節および脾細胞を用いて解析したところ、kCYC^{+/+}マウス由来 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性が減弱していることを in vitro および in vivo で明らかにした。

以上、本論文はリンパ灌流障害を有するトランスジェニックマウスにおいて、腫瘍免疫が減弱していること、その原因として腫瘍抗原の所属リンパ節への流入減少とそれに伴う細胞傷害性 T 細胞の活性化が減弱していることを明らかにした。本研究はこれまで明らかにされていなかった、腫瘍抗原流入による腫瘍特異的免疫応答の成立の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。