

氏名	西村 義人
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第6034号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Histidine-rich glycoprotein augments natural killer cell function by modulating PD-1 expression via CLEC-1B (Histidine-rich glycoproteinはCLEC-1Bを介してPD-1発現を調節することでナチュラルキラー細胞活性を増強する)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 松川昭博 准教授 堀田勝幸

学位論文内容の要旨

ナチュラルキラー (NK) 細胞の細胞傷害活性強化は、がん免疫療法分野の重要課題の一つである。ヒスチジンリッチ糖タンパク質 (HRG)は様々な免疫調整作用を有し、抗腫瘍活性についても既報があるが、その機序や、HRG が NK 細胞活性を増強するか否かは不明であった。我々はNK細胞活性、細胞上清中のサイトカインやグランザイム B 濃度、CD56bright・CD56dim NK 細胞比などを測定し、HRG が NK 細胞の細胞障害活性を増強すること、HRG 添加によって細胞上清中のグランザイム B 濃度や CD56bright 細胞比が増加すること、NK 細胞表面の PD-1 発現率が有意に減少すること、これらの効果は抗 C 型レクチン様受容体 (CLEC) -1B 抗体添加により減弱することを見出した。PD-1、CLEC-1B は何れも悪性腫瘍患者の予後に関与する分子であり、HRG は有望ながん免疫療法の新規ターゲットとなる可能性がある。

論文審査結果の要旨

ヒスチジンリッチ糖タンパク質 (HRG) による抗腫瘍活性の報告があるが、そのメカニズムは不明である。ナチュラルキラー (NK) 細胞は腫瘍殺傷効果およびサイトカイン産生能を有し、がん免疫療法の重要分野の一つである。

本研究では、HRG による NK 細胞の活性化とその分子機構につき解析を行った。NK 細胞とその標的細胞である K562 の共培養の際に HRG が存在すると、K562 に対する細胞傷害活性が上昇し、IFN γ 、IL-2 などの産生が見られるようになることが判明した。さらに、CD56 分子の発現上昇の一方で、免疫チェックポイント分子 PD-1 の発現が低下することも観察された。PD-1 低下は C 型レクチン様受容体 (CLEC)-1B に対する抗体で抑制された。

委員からは、HRG による NK 細胞のサイトカイン産生についても抗 (CLEC)-1B 抗体で抑制されるか etc の質問があり、実験条件の限界などを含め適切な議論が交わされた。

本研究は、HRG が細胞膜上の CLEC-1B に結合して NK 細胞を活性化する可能性を示したものであるとして、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。