

学位論文審査結果の要旨

氏名	安岡 稔晃
審査委員	主査 今井 祐記 副査 上野 修一 副査 白石 敦 副査 江口 真理子 副査 倉田 聖

論文名 転写抑制因子 Gfi1 は NKT1 および NKT2 タイプの
インバリエント NKT 細胞の分化や機能に必要である

審査結果の要旨

感染免疫や腫瘍免疫だけでなく、自己免疫疾患やアレルギーなどの多様な疾患や流産に関与することが報告されているナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）は、免疫応答を理解する上で、重要なリンパ球であるにも関わらずその分化機構は未だ不明な点が多く残されている。Gfi1 (growth factor independent 1) は多くの造血細胞にとって重要な役割を SNAG ファミリーに属する zinc-finger 型の転写抑制因子であるが、NKT細胞分化における機能は明らかでないため、申請者は Gfi1 の iNKT細胞の分化についてその機構を解析した。

胸腺内の CD4⁺CD8⁺ダブルポジティブの段階で Gfi1 をノックアウトした、T細胞特異的 Gfi1欠損 (*Gfi1*^{fllox/fllox} × CD4-Cre Tg) マウス (*Gfi1*KO) を作出、解析したところ NKT1 および 2細胞への分化が抑制された一方で、NKT17 への分化に変化は認めなかった。 α -GalCer 投与によって誘導される iNKT細胞依存的な抗腫瘍活性について B16メラノーマ細胞株の肺転移マウスモデルを用いて解析したところ、*Gfi1*KO マウスでは野生型と比べ腫瘍転移が有意に増加し (p<0.01)、生存期間が優位に低下していた。

これらのことから、Gfi1 が NKT1 および 2細胞への分化を制御していることが明らかとなり、Gfi1 の機能を制御することで NKT細胞分化をコントロールし、その結果、悪性腫瘍や流産など、NKT細胞が関与する疾患の治療法開発の可能性について期待される研究内容であ

った。

本研究の公開審査会は平成28年1月26日に開催され、研究背景、明確な研究手法とその結果、考察および今後の展望について、英語での研究発表を行い、各審査員からの以下のような質問に対し、真摯に受け答えし、的確に応答しました。

1) 固形癌に対するNKT細胞治療の期待される効果、2) 末梢から投与された場合のNKT細胞の目的組織への到達率、3) 婦人科領域癌についての臨床応用の可能性、4) 流産に関与する子宮(胎盤)でのNKT細胞の活性化機構を子宮がんに対する治療法へ応用できる可能性、5) 全身的Gfi1遺伝子欠損マウスおよびヘテロ欠損マウスの表現型、6) 過剰発現した場合(Gfi1 Tgマウス)の表現型、7) ヒトGfi1遺伝子変異と疾患、特に悪性腫瘍との関連、8) Gfi1活性調節薬(阻害剤など)の応用、9) 悪性腫瘍の発病とNKT細胞におけるGfi1遺伝子変異やエピゲノムなどの転写調節機構との関連、10) Gfi1分子機能と転写調節機構、など。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。