

学位論文審査結果の要旨

氏名	角田 俊雄
審査委員	主査 茂木 正樹 副査 藤澤 康弘 副査 阿部 雅則 副査 石前 峰斉 副査 武森 信暁

論文名

老化 CD8 T 細胞は NK 細胞様の自然免疫能の獲得により抗腫瘍免疫を増強する

審査結果の要旨

【研究の背景と目的】加齢に伴った T 細胞の老化による生体防御の変化については詳しくわかっていない。今回申請者は、老化した CD8T 細胞が腫瘍免疫を維持する役割とメカニズムについての検討を行った。

【方法】C57BL6 マウスの 6-10 週齢の若齢と 30 週齢以上の老齢個体を用いて、B16 メラノーマ肺転移マウスを作成し検討を行った。若齢・老齢マウスより CD8T 細胞を単離・活性化し、細胞傷害活性について腫瘍細胞を用いた killing assay にて評価した。老齢マウスの CD8T 細胞の形質の検討のため、遺伝子発現の変化を RNA-シーケンス法にて網羅的に解析した。さらに、欠損により T 細胞の老化が促進されることが報告されている Menin に着目し、T 細胞特異的 Menin 欠損マウスを老化 T 細胞のモデルとして B16 メラノーマ転移肺転移モデルを作成してさらに詳しい検討を行った。

【結果】野生型マウスの検討では、老齢マウスは若齢マウスよりも肺転移が有意に抑制された。killing assay では老齢マウス由来の CD8T 細胞では若齢マウス由来細胞よりも高い細胞傷害活性を認めた。老齢マウス由来の CD8T 細胞では細胞傷害分子のグランザイムの発現が増加し、NK 細胞関連遺伝子の発現上昇が認められた。また、老齢マウス由来の CD8T 細胞では Menin の発現が低下していることが見出された。次に、T 細胞特異的 Menin 欠損マウスでは野生型に比べて肺転移は有意に抑制された。同様に kil

ling assay でも野生型マウス由来の T 細胞に比べて Menin 欠損マウス由来の T 細胞は高い細胞傷害活性を示し、細胞傷害分子や NK 関連遺伝子の発現上昇が認められた。Menin の標的遺伝子と標的遺伝子座のヒストン修飾状態を ChIP-シーケンスにて検討すると、細胞傷害活性を示す遺伝子領域や NK 関連分子に Menin が結合することがわかり、さらに Menin 欠損マウス由来の CD8T 細胞では関連遺伝子座のヒストン H3K27 のアセチル化の増加が認められたことから、Menin によるエピジェネティックな調節作用による NK 細胞様の分化制御が起こっていることが示唆された。

【結語】以上より、免疫獲得能が低下する高齢個体において、老化 CD8T 細胞は NK 細胞様の自然免疫を誘導することにより抗腫瘍作用を維持している可能性が示唆された。

本論文に対する公開審査会は、令和 5 年 2 月 14 日に開催された。申請者は学位論文の内容について、実験結果をわかりやすく丁寧に説明し、最新の既報論文の知識も織り交ぜて、英語で明確に発表した。その後、審査委員からは本研究に関連する以下の多岐にわたる質問がなされた。

メカニズムについて：1) 老化 CD8T 細胞で Menin が低下するメカニズム。2) 先行論文で指摘されたメカニズムとの関連性。3) T 細胞の疲弊と老化の違いについて。4) Menin が老化のトリガーになるメカニズム。5) 腫瘍局所での実際の CD8T 細胞の作用。

老化 CD8T 細胞について：1) NKT 細胞との関連。2) 元々存在する NK 細胞との違い。3) CD4T 細胞の影響。4) 若い個体でも存在するのか。5) 細胞培養による細胞の変化。

実験の方法論について：1) メラノーマ細胞を用いた理由。2) 別の腫瘍細胞を用いて皮下移植するモデルでの効果は認められたのか。3) 使用した高齢マウスの人における年齢の目安について。4) T 細胞をそのまま用いる場合と培養後に用いる場合の違い。5) 肺転移モデルの技術的なばらつき。6) 表面マーカーの検索に用いた細胞について。

治療に関連して：1) Menin 欠損細胞を用いることで抗腫瘍活性が得られるのか。2) 提案されたサイトカイン療法とは異なる治療のアイデア。3) Senolytics で老化 CD8T 細胞を除去した場合の影響。4) ヒトにおける報告や細胞表面マーカーの違いについて。

疾患との関連：1) Clonal Hematopoiesis との関連。2) 自己免疫性疾患への影響。3) 高齢者で認められる緩徐な癌の進行との関連。4) 高齢者で重症化する COVID-19 におけるサイトカインストームとの関わり。

これら多くの試問に対して申請者は、質問者の意図を十分に理解した上で、先行研究や文献的考察を交えながら、明瞭かつ的確に回答した。申請者は泌尿器科医として、本研究を通じて、個人の免疫能に応じた効率的な癌治療を行うことを目指した研究につなげて行きたいとの将来展望を提示し、本論文がトランスレーショナル研究として今後もさらに発展することが期待され審査会は終了した。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。