

京都大学	博士（医学）	氏 名	藤 井 弘 子
論文題目	Perturbations of both nonregulatory and regulatory FOXP3+ T cells in patients with malignant melanoma (悪性黒色腫患者の FOXP3 陽性 T 細胞においては、制御性および非制御性の双方の細胞が健常状態から逸脱している。)		
(論文内容の要旨)			
本論文は、抗腫瘍免疫が悪性黒色腫の病態に関与する可能性をふまえて、悪性黒色腫担癌患者の T 細胞を免疫学的に解析したものである。悪性黒色腫は抗腫瘍免疫により予後が左右される可能性が指摘されている腫瘍である。これまでの研究で、FOXP3 陽性制御性 T 細胞 (Treg) が悪性黒色腫を含む様々な腫瘍患者で増えており、Treg の増加が腫瘍による免疫抑制を誘導していると報告されている。しかしながら、最近の細胞免疫学の研究により、ヒト T 細胞は、抗原刺激により、制御性 T 細胞特異的転写因子と考えられてきた FOXP3 を一時的に発現することが広く知られるようになった。このことは、FOXP3 陽性 T 細胞のすべてが抑制性の T 細胞ではなく、この分画中に非制御性の活性化 T 細胞が含まれうることを示しており、Treg の増加が抗腫瘍免疫を抑制しているという現在一般的な学説に疑問符を付す。			
本論文では悪性黒色腫患者のFOXP3陽性T細胞をFOXP3とCD45ROの発現レベルにより、制御性細胞と非制御性の活性化T細胞に分類することを試みた。先行研究により、健常者末梢血のFOXP3陽性T細胞は次の3つの亜集団に分けられることが提唱されている。 CD45RO+FOXP3^{high} effector Tregs (FOXP3高発現性抑制機能遂行型Treg)、 CD45RO-FOXP3^{low} naïve Tregs (FOXP3低発現性ナイーブTreg)、 CD45RO+FOXP3^{low} non-regulatory T cells (FOXP3低発現性－非制御性T細胞)。 FOXP3高発現性抑制機能遂行型Tregは強い抑制活性をもち、サイトカインを少量しか産生しないといったTregの典型的な特徴をもつ。FOXP3低発現性ナイーブTregは、ほぼTregと同じ特徴をもつがCD45Rがナイーブ細胞様のCD45RO発現パターンをとることから、末梢でまだ活性化していない、胸腺由来のTregであると考えられている。FOXP3低発現性－非制御性T細胞はエフェクターサイトカインを多量に産生することから抑制性の活性はないと考えられている。			
本論文では、これらのFOXP3陽性T細胞について、悪性黒色腫患者と健常者を比較し、次の知見を得た。(1) フローサイトメトリーによるT細胞解析により、悪性黒色腫患者末梢血ではFOXP3陽性T細胞の3つの分画が全て健常者よりも多い割合を占めていた。(2) 悪性黒色腫患者で増加していた末梢血中のFOXP3低発現性－非制御性T細胞は、腫瘍切除後に減少し、健常者と同レベルになった。(3) 悪性黒色腫患者末梢血中のFOXP3低発現性ナイーブTregはIFN-γを産生し、また腫瘍の進行と相関して増加した。(4) FOXP3高発現性抑制機能遂行型Tregの増加は末梢血中よりも腫瘍組織内において著明であった。			

以上の結果から、悪性黒色腫患者では「制御性」FOXP3陽性T細胞、「非制御性」FOXP3陽性T細胞の両者が健常者と異なった動態・機能をもつことが示唆された。論文中では、これらの「健常状態からの逸脱」のもつ意義について論じた。本論文で特に重要な結果は、悪性黒色腫患者において腫瘍の進行とFOXP3陽性T細胞分画との間の相関関係であり、本研究で行ったFOXP3陽性T細胞分画の解析は、癌患者における抗腫瘍免疫の理解の進展につながると期待される。 (論文審査の結果の要旨) 本論文は悪性黒色腫 (MM) 患者におけるFOXP3+T細胞の動態を解析することで、同疾患におけるCD4 T細胞による抗腫瘍免疫について解析・検討した。同論文は、制御性T細胞 (Treg) といわれてきたFOXP3+T細胞を機能的に異なる3分画に分類して評価した。まず、MM患者末梢血ではFOXP3+T細胞の3分画全てが健常者よりも増えていた。各分画の変化には次の特徴がみられた: (1) CD45RO+FOXP3^{low} 非制御性T細胞 (抑制活性はなく、エフェクターサイトカインを産生) は、MM患者末梢血で増加しており、腫瘍切除後に減少した; (2) CD45RO-FOXP3^{low} ナイーブTreg (抑制活性をもち、ナイーブ型表現型を示す) はMM患者末梢血でIFN-γを健常者よりも多く産生し、また腫瘍の進行と相関して増加した; (3) CD45RO+FOXP3^{high} 機能遂行型 Treg (強い抑制活性をもち、メモリー型表現型を示す) は末梢血よりも腫瘍組織内で著明に増加していた。 以上から本論文は、① 担癌状態に伴う免疫系活性化により非制御性・制御性のFOXP3+T細胞が増殖している可能性、② 腫瘍局所においてCD45RO+FOXP3^{high} 機能遂行型 Tregが抗腫瘍免疫を抑制する可能性、③ CD45RO-FOXP3^{low}ナイーブTregが異常な分化をとげている可能性があることを明らかにした。 以上の研究は悪性黒色腫患者における CD4 T 細胞による抗腫瘍免疫の制御機構の解明に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成24年2月6日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降