

# 論文内容要旨

## 論文題目

Dendritic Cells Fused with Pancreatic Carcinoma Cells Induce Different Cytotoxicity and Regulatory T-Cell Response among Cell Lines  
(ヒト膵癌細胞株と融合した樹状細胞は、細胞株によって異なった細胞傷害活性と制御性 T 細胞反応を誘導する)

責任講座： 内科学第 2 講座  
氏 名： 安藤 嘉章

## 【内容要旨】

目的：樹状細胞は主要な抗原提示細胞であり、T 細胞免疫応答の中心的な役割を担っている。樹状細胞は各種悪性腫瘍に対して、強力な抗腫瘍免疫を誘導するという報告があるが、膵癌に対する報告は少なく、樹状細胞を介した細胞傷害活性および制御性 T 細胞誘導を複数の細胞株で同時に検討した報告はない。そこで、本研究ではヒト膵癌細胞株と樹状細胞との融合細胞により誘導される細胞傷害活性を複数の細胞株で同時に比較検討した。それらに差異を認められた場合、その違いに関係する免疫抑制効果を明らかにすることを目的とした。

方法：健康成人の末梢血より樹状細胞を分離し、4 種類のヒト膵癌細胞株 (Panc-1：未分化癌, KP-1NL：腺癌, QGP-1：ラ氏島癌, KP-3L：腺扁平上皮癌) と樹状細胞との融合細胞を作製し、これらと共培養した末梢血単核球の細胞傷害活性を細胞株間で比較検討した。抗腫瘍免疫に対する免疫抑制効果のメカニズムとして、腫瘍細胞の MHC class I 分子の発現低下ないし消失、アポトーシス関連分子 (Fas リガンド) の発現、免疫抑制性サイトカインの産生、免疫抑制性細胞 (制御性 T 細胞) の関与が報告されており、それらについて ELISA 法、フローサイトメトリー法、RT-PCR 法にて検討した。

結果：Panc-1, KP-1NL, KP-3L との融合細胞と共培養した末梢血単核球は、樹状細胞単独と共培養したものより有意に高い細胞傷害活性を示した。一方で QGP-1 との融合細胞と共培養した末梢血単核球の細胞傷害活性は低値であった。次にこの細胞傷害活性が低値となった原因について検討した。QGP-1 との融合細胞と共培養した末梢血単核球中の制御性 T 細胞数および上清中の抑制性サイトカイン IL-10 の濃度が、KP-3L との融合細胞によるものと比較し有意に増加していた。QGP-1 では、T 細胞免疫応答に重要な MHC class I 分子の発現低下、抑制性サイトカインである VEGF (vascular endothelial growth factor) の産生亢進を認められたが、高い細胞傷害活性を誘導する細胞にも認められたため、これらの因子では細胞傷害活性の差異は説明できなかった。Fas リガンドの発現は 4 種類すべての膵癌細胞株で認められなかった。

結論：制御性 T 細胞は IL-10 を産生することが知られており、QGP-1 との融合細胞による細胞傷害活性の低下は、制御性 T 細胞の増加により IL-10 の産生量が増加するためと推測された。

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 安藤嘉章

論文題目： Dendritic Cells Fused with Pancreatic Carcinoma Cells Induce Different Cytotoxicity and Regulatory T-Cell Response among Cell Lines  
(ヒト膵癌細胞株と融合した樹状細胞は、細胞株によって異なった細胞傷害活性と制御性 T 細胞反応を誘導する)

審査委員：主審査委員

本郷 誠 治

副審査委員

本山 悌 一

副審査委員

青柳 優



審査終了日：平成 18 年 1 月 17 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

樹状細胞は主要な抗原提示細胞であり、T 細胞免疫応答の中心的な役割を担っている。樹状細胞は各種悪性腫瘍に対して、強力な抗腫瘍免疫を誘導するという報告があるが、膵癌に対する報告は少なく、樹状細胞を介した細胞傷害活性および制御性 T 細胞誘導を複数の細胞株で同時に検討した報告はない。そこで、本研究ではヒト膵癌細胞株と樹状細胞との融合細胞により誘導される細胞傷害活性を複数の細胞株で同時に比較検討した。それらに差異を認めた場合、その違いに関係する免疫抑制効果を明らかにすることを目的とした。

健康成人の末梢血より樹状細胞を分離し、4種類のヒト膵癌細胞株（Panc-1：未分化癌、KP-1NL：腺癌、QGP-1：ラ氏島癌、KP-3L：腺扁平上皮癌）と樹状細胞との融合細胞を作製し、これらと共培養した末梢血単核球の細胞傷害活性を細胞株間で比較検討した。抗腫瘍免疫に対する免疫抑制効果のメカニズムとして、腫瘍細胞の MHC class I 分子の発現低下ないし消失、アポトーシス関連分子（Fas リガンド）の発現、免疫抑制性サイトカインの産生、免疫抑制性細胞（制御性 T 細胞）の関与が報告されており、それらについて ELISA 法、フローサイトメトリー法、RT-PCR 法にて検討した。

Panc-1, KP-1NL, KP-3L との融合細胞と共培養した末梢血単核球は、樹状細胞単独と共培養したものより有意に高い細胞傷害活性を示した。一方で QGP-1 との融合細胞と共培養した末梢血単核球の細胞傷害活性は低値であった。次にこの細胞傷害活性が低値となった原因について検討した。QGP-1 との融合細胞と共培養した末梢血単核球中の制御性 T 細胞数および上清中の抑制性サイトカイン IL-10 の濃度が、KP-3L との融合細胞によるものと比較し有意に増加していた。QGP-1 では、T 細胞免疫応答に重要な MHC class I 分子の発現低下、抑制性サイトカインである VEGF (vascular endothelial growth factor) の産生亢進を認めたが、高い細胞傷害活性を誘導する細胞にも認められたため、これらの因子では細胞傷害活性の差異は説明できなかった。Fas リガンドの発現は4種類すべての膵癌細胞株で認められなかった。以上の成績から、QGP-1 との融合細胞による細胞傷害活性の低下は、制御性 T 細胞の増加により IL-10 の産生量が増加するためと推測された。

上記の研究成果より本審査委員会では、本研究者が博士（医学）を受けるに値すると判断した。

(1, 200字以内)