

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士（医学）      氏名 丸山 晃

	主査	教授	村上	正晃
審査担当者	副査	教授	瀬谷	司
	副査	教授	志田	壽利
	副査	准教授	森松	組子

### 学位論文題名

**TLR2 シグナルは MDSC の生存と抑制活性を増強する**

**(TLR2 signal enhances survival and immune-suppressive activity of MDSCs)**

アジュバントと腫瘍特異抗原の投与によって腫瘍退縮が進む場合がある。しかし、同様の処理でも腫瘍の退縮が進まない場合も多い。本研究では、アジュバントとしての TLR2 リガンドと腫瘍特異抗原の投与によってガン退縮が進まないモデルの分子メカニズムを検討し、TLR2 リガンドによる免疫抑制性細胞 MDSC の誘導を見いだした。EG7 細胞は、OVA を発現した胸腺腫細胞であり、特異抗原 OVA とアジュバントとしての TLR2 リガンドを投与すると腫瘍の退縮が予想された。しかし、腫瘍の退縮が認められなかった。幼弱なミエロイド系細胞である MDSC 細胞が免疫反応を抑制することが報告されていたため、TLR2-依存性に MDSC 細胞が増加、活性化して腫瘍特異的免疫反応を抑制していることを想定して実験を進めた。その結果、MDSC 細胞は、TLR2 刺激によって生存が増加して、細胞数が増加する可能性が示唆された。実際に、TLR2 刺激によって増加した MDSC 細胞は CD8+T 細胞の増殖を ROS 依存性に抑制した。先行研究にて MDSC 細胞は単球系と顆粒球系の MDSC 細胞に 2 分される報告があるが、TLR2 刺激後にはより ROS を産生する単球系 MDSC 細胞が増加した。

審査にあたり、副査の志田教授より、非担ガン状態での TLR2 信号の役割についての質問があった。申請者は非担ガン状態でも TLR2 信号の導入にて MDSC 細胞が増加して感染時の免疫反応の収束に機能している可能性を返答した。副査の森松准教授より、MDSC 細胞の分化についての質問があった。申請者は MDSC 細胞が顆粒球系の未熟な細胞で単球、樹状細胞などに分化できる細胞と返答した。副査の瀬谷教授より、MDSC 細胞出現の IL-6 非依存性についての質問があった。申請者は他の STAT3 活性化因子の存在などによって今回の MDSC 細胞が分化する可能性を返答した。主査の村上教授より、MDSC 細胞の免疫抑制活性の細胞特異性についての質問があった。申請者は CD8+T 細胞との接着などが抑制の細胞特異性を規定している可能性を返答した。

本研究の基礎論文は *Biochemical and Biophysical Research Communications* 誌に掲載されている。また、本研究の成果はアジュバント投与時における免疫反応の活性化と不活性化のバランスを考える上で非常に重要であり、今後、TLR2 リガンド依存性の MDSC 細胞分化を人為的に制御できれば、本リガンドをヒトガン治療へ応用できる可能性を示したものと考えられる。

審査員一同は、上記の成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。