

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・乙	氏名	Gong Ao
学位論文名	Tenascin-XB Plays a Role in the Infiltration of Immune Cells in Tumor Microenvironment	
学位論文審査委員	主査	飯笹 久 
	副査	宮城 聡 
	副査	岡本 貴行 

論文審査の結果の要旨

細胞外マトリックスタンパク質の一つであるテネイシン XB (tenascin-XB : TNXB) は、コラーゲン線維と結合し、その構築および安定性の維持に寄与する。申請者らのグループはこれまでに、TNXB 欠損 (*Tnxb* 欠損) マウスにおいて、がんの増殖、浸潤、転移が亢進することを明らかにしてきた。一方で、がん微小環境における TNXB が免疫細胞機能に及ぼす影響については不明であった。そこで申請者は、*Tnxb* 欠損マウスおよび野生型マウスの皮下に、腫瘍免疫解析によく使われる B16-OVA メラノーマ (MO5) 細胞を接種し、腫瘍増殖および生存率を比較した。その結果、*Tnxb* 欠損マウスでは MO5 細胞の増殖が亢進し、生存率も有意に低下していた。次に、*Tnxb* 欠損マウスおよび野生型マウスの脾臓由来 T 細胞を用い、同種異系リンパ球混合培養または PMA+イオノマイシン刺激により活性化し、T 細胞の活性化能を解析した。その結果、*Tnxb* 欠損マウス由来の CD4⁺T 細胞および CD8⁺T 細胞では、野生型マウス由来細胞と比較して、活性化能は亢進していた。さらに、両マウスの腫瘍組織から RNA を抽出し、RT-qPCR 法によりサイトカインおよびケモカインの発現を解析したところ、*Tnxb* 欠損マウスの腫瘍組織では、T 細胞の増殖および活性化に関与する *Il2*、*Il7*、*Cxcl9*、*Cxcl10* の発現が有意に低下していた。加えて、フローサイトメトリー解析により、*Tnxb* 欠損マウスでは CD8⁺T 細胞の腫瘍内浸潤および腫瘍内での活性化が有意に低下していた。以上の結果から、*Tnxb* 欠損マウス由来の CD8⁺T 細胞は *in vitro* では活性化能を有するものの、腫瘍組織への浸潤および腫瘍内での機能的活性化が低下しており、その結果として抗腫瘍免疫が減弱し、がんの増悪が引き起こされると考えられた。したがって、TNXB の発現を増強することで腫瘍免疫環境を改善し、がん免疫療法を補完・増強できる可能性が示唆され、本研究成果は臨床応用の観点からも高い有用性を有すると考えられる。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、*Tnxb*欠損マウスの腫瘍ではサイトカイン、及びケモカインの発現が低下し、その結果、免疫細胞が腫瘍へ浸潤、活性化できず腫瘍が悪化することを明らかにした。申請者は多岐にわたる質問にも十分に答え、TNXB の免疫療法への応用を指摘した。これらから博士号の学位授与に値する能力があると判断した。(主査 飯笹 久)

申請者は、ノックアウトマウスを用いて腫瘍微小環境におけるTNXBの役割を解析し、CD8⁺T細胞の腫瘍組織への浸潤および活性化に機能することを明らかにした。これは臨床現場への応用が可能な成果であり、十分なプレゼンテーション・ディスカッション能力も有することから、博士号の授与に値すると判断した。(副査 宮城 聡)

申請者はTNXBのがん抑制機能に着目し、免疫機能の関与を解析した。*Tnxb*^{-/-}マウスを用いてTNXBががん微小環境を介してCD8⁺T細胞の侵入や活性化を促進すること示した優れた研究成果である。豊富な関連知識を備え、質疑応答も的確であり、学位授与に値すると判断した。(副査 岡本 貴行)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。