

氏名	毛利 裕一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第3802号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Suppressive Effects of Transforming Growth Factor- $\beta_1$ Produced by Hepatocellular Carcinoma Cell Lines on Interferon- $\gamma$ Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells Short title: TGF- $\beta_1$ produced by HCC cell lines (末梢血単核細胞のIFN- $\gamma$ 産生に対する肝癌培養細胞産生 TGF- $\beta_1$ の抑制効果)
論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 小出 典男 教授 田中 紀章

#### 学位論文内容の要旨

TGF- $\beta_1$  は強い免疫抑制作用を示す。この研究では、培養肝癌細胞により産生される TGF- $\beta_1$  の免疫抑制作用について検討した。培養肝癌細胞 PLC/PRF/5、Hep3B、HepG2 のいずれにおいても、RT-PCR 法で TGF- $\beta_1$  mRNA の発現を確認した。さらに、ミンク肺上皮細胞 Mv1Lu 細胞増殖抑制試験および TGF- $\beta_1$  特異的 enzyme-linked immunoassay (ELISA) にて、それぞれの培養肝癌細胞の培養上清中に一定濃度の TGF- $\beta_1$  が認められた。これらのことから培養肝癌細胞はその培養上清中に TGF- $\beta_1$  を産生することが明らかとなった。培養肝癌細胞培養上清中の TGF- $\beta_1$  の生物活性を明らかにするために、IL-12 刺激末梢血単核細胞の IFN- $\gamma$  産生に対する抑制効果を検討した。酸処置された PLC/PRF/5、Hep3B、HepG2 の培養上清の 1:1 希釈培養液で IL-12 刺激末梢血単核細胞を培養すると、IFN- $\gamma$  産生はそれぞれ  $14.7 \pm 0.8\%$ 、 $17.3 \pm 9.0\%$  および  $35.9 \pm 14.6\%$  にまで抑制された。この培養肝癌細胞の培養上清を抗 TGF- $\beta_1$  モノクローナル抗体結合 Protein A sephalose で吸収したのち、同様に IL-12 刺激末梢血単核細胞と培養した場合、培養肝癌細胞培養上清の IFN- $\gamma$  産生抑制効果は消失した。これらの結果より培養肝癌細胞によって産生される TGF- $\beta_1$  は IL-12 刺激末梢血単核細胞の IFN- $\gamma$  産生を抑制し得ると考えられた。IL-12 は monocyte および macrophage より産生される cytokine であり、T 細胞および NK 細胞の成熟、分化、活性化を促進し、これらの細胞からの IFN- $\gamma$  産生を増強させる。肝癌細胞から産生、分泌される TGF- $\beta_1$  は、IL-12 による細胞障害性 T 細胞、NK 細胞の分化および活性を抑制し、肝癌細胞の免疫監視機序からの逸脱に関与している可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、肝癌細胞培養上清中の TGF- $\beta_1$  の IL-12 刺激末梢血単核球細胞の IFN- $\gamma$  産生に対する抑制効果を明らかにしたものである。この知見は、肝癌の進展における免疫抑制の関与を示唆する重要な知見であり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。