

平成 23 年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名

ワサビ抗腫瘍成分による免疫作動機序に関する研究

学位の種類： 修士（健康科学）

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻

ヘルスプロモーションサイエンス学域

学修番号 10899604

氏 名：熊澤 文音

（指導教員名：福家 洋子）

自然免疫系細胞は細胞表面や細胞質，エンドソーム内に発現しているパターン認識レセプター（Pattern-recognition receptor: PRRs）を介して異物を認識し，サイトカインの産生を誘導，適応免疫系を活性化することが明らかにされている．これまでワサビ抗腫瘍成分 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate (6-MITC) のヒト乳がん細胞増殖抑制作用およびがん転移抑制作用を明らかにしている．これら抗腫瘍活性機序の 1 つとしてマウス抗原提示細胞の活性化を介し，NK, NKT 活性を亢進することを確認している．本研究ではマウスモデルで確認されたサイトカイン産生促進作用がヒトにおいても同様に示されるかを明らかにするため，ヒト末梢血単球由来樹状細胞によるサイトカイン産生応答の検証を行った．さらに 6-MITC の免疫機序には Toll-like receptor (TLR) の関与が推察され，TLR1, 2, 4, 6 による 6-MITC の認識機序を検討した．

実験 1 では，健康人ボランティアの末梢血単球由来樹状細胞 (MoDC) に対する 6-MITC の IL-12, IFN- γ 産生促進作用を検討した．6-MITC 濃度 1, 5, 10 μ M 作用 (72 時間) により，IL-12 産生量がコントロール群に対し有意に促進されることが明らかとなった．さらに樹状細胞との共培養によりリンパ球からの IFN- γ 産生量が亢進されることが明らかとなり，6-MITC はヒト生体内において樹状細胞の活性化を介して NK 活性, NKT 活性を促進し，がん細胞を傷害することが強く示唆された．

実験 2 では，免疫作動機序解明のため，TLR1, 2, 4, 6 に対する 6-MITC の結合性を表面プラズモン共鳴法 (Surface Plasmon Resonance; SPR) により検討した．TLR6 は大腸菌を用いた GST 遺伝子融合タンパク質発現システム (ベクター; pGEX-2TK) により合成した．TLR2 結合チップを用いて解析を行い，6-MITC の解離定数は 70 μ M という結果を得た．さらに 6-MITC 結合チップを用いた解析から TLR6 の解離定数は 10 μ M であると推察された．現在，TLR と 6-MITC の結合性を解析中であるが，本研究により体内に入った 6-MITC は樹状細胞に発現している TLR2, 6 により認識され，MyD88 経路および RIP2 / TRAF6 / TRAF2 経路を介して産生が誘導される IL-12 刺激により NK, NKT 細胞が活性化し，がん細胞を傷害する可能性が示唆された．さらに Treg 細胞に発現している TLR2 に 6-MITC が結合することにより，Treg 細胞の免疫抑制作用が減弱され，抗腫瘍活性が強化されていると考えられ，6-MITC の抗腫瘍活性が自然免疫系さらに適応免疫系の関与によるものであることが推察される結果を得た．