

極微量の Lipopolysaccharide(LPS)によってあらかじめ生体を刺激しておく(priming)と、その後の大量の LPS 刺激に対して不応性を生じることが古くから知られており、この現象は LPS トレランスと呼ばれている。LPS トレランスでは、LPS を始めとする刺激に対して炎症性サイトカインの産生が著明に抑制されるものの、マクロファージの分画が変化して殺菌活性は逆に亢進することが分かってきた。しかしながら、LPS トレランスが抗腫瘍活性や、その中心となる Natural Killer(NK)細胞、NKT 細胞の機能にどのような影響を与えるかに関してはこれまでに報告がなかった。本研究では、LPS トレランスを誘導したマウスの抗腫瘍活性について、特に肝の NK 細胞及び NKT 細胞の機能に注目して検討した。

その結果、LPS トレランスを誘導したマウスの肝臓では、NK 細胞及び NKT 細胞が量的、質的に活性化しており、特に Perforin/Granzyme 系の活性が亢進していた。これにより大腸癌株 Colon 26 に対する細胞傷害活性が増強していることを *in vitro* で示し、さらに *in vivo* でも大腸癌肝転移モデルの生存期間が延長することを示し、抗腫瘍活性が亢進していることを明らかにした。興味深いことに IFN- γ の産生は亢進していなかったことから、本来の活性化経路とは異なる経路の存在により NK 細胞、NKT 細胞が活性化しているものと考えられた。本研究では LPS トレランスにおいて抗腫瘍活性が亢進していることを初めて明らかにした。LPS トレランスを外科手術の周術期に適切、かつ安全に誘導することができれば、炎症反応を抑制しつつ、感染性合併症を予防し、新たな転移形成を抑制できる可能性があると考えられた。

以上より、本論文は学位論文としてきわめて価値あるものと考えた。