

腫瘍免疫を担う中心的細胞は腫瘍特異的細胞傷害性T細胞(CTL)であり、この CTL は腫瘍細胞表面に発現した情報提示分子 class I MHC (MHC-I) 分子を介して提示された腫瘍由来ペプチド抗原を認識し、特異的に腫瘍細胞を破壊する。一般に MHC-I を介して提示される抗原は、細胞内で産生された蛋白質由来のペプチドであり、細胞外から捕捉した蛋白抗原は class II-MHC (MHC-II) 分子を介して提示される。ところが、CTL 誘導の鍵を握る樹状細胞 (dendritic cell 以下 DC) は癌化しないため、外部より取り込んだ腫瘍蛋白由来のペプチド抗原を MHC-II より提示し、CTL 誘導はできない。ところが近年、DEC-205 分子を発現した DC 亜群は捕捉した蛋白抗原を MHC-I を介して提示する能力 (cross presentation) を有することが明らかとなった。事実この DEC-205<sup>+</sup> DC は MHC-I を介して捕捉がん抗原を提示し、CTL を誘導できることが判明している。しかしながら、昨年我々はこの DEC-205<sup>+</sup> DC が腫瘍内に存在した場合、腫瘍が放出する液性因子によって CTL 誘導能が低下するのみならず活性化した CTL の細胞傷害機能を抑制する、共刺激因子 (CD80 及び CD86) 発現が低下した免疫抑制性樹状細胞 (tolerogenic DC) となることを示し、こうした DC の機能低下を回避する方策を開発することの重要性を報告した (Immunol. Cell Biol., 91:545-555, 2013)。

まず、健康人末梢血より分離した CD14<sup>+</sup>単核球 (PBMo) に GM-CSF および IL-4 を加え 6 日間培養し、分化させた未熟 DC に 1 ng/ml の LPS を overnight 添加刺激することによって未刺激群 (3.6%) に比し、CD80 及び CD86 が強発現した成熟型 DC (90.7%) が誘導できることを確認した。次に、卵巣癌細胞株である OVCAR-3 と誘導された DC を overnight 共培養し刺激した場合にも、成熟 DC への変化 (32.8%) が認められた。しかしながら、DC の誘導開始時より OVCAR-3 と共培養した場合には、腫瘍細胞数依存性に非共培養群(11.2%)に比べ共刺激分子の発現が強く抑制され (5.2%)、この応答は LPS を overnight 作用させても非共培養群 (84.7%) に比べて著明に低下 (35.2%) しており、tolerogenic DC が誘導された。このような DC の変化は、preDC から DC への分化誘導開始の初期段階(0 または 1 日目)で OVCAR-3 を加えた場合でのみ確認され、2 日目以降に共培養した際には認められなかった。さらに、誘導された tolerogenic DC では、LPS で刺激した場合の TNF- $\alpha$  や IL-12 等の抗腫瘍サイトカイン産生能も著しく低下していた。以上より、担癌状態において DC は分化誘導の初期段階で癌細胞からの影響を受け tolerogenic DC となることが示唆された。

次に、OVCAR-3 との共培養で得られた tolerogenic DC の表面マーカーを調べたところ、通常の DC と比べて DEC-205 の発現率の上昇が認められたが、逆に共刺激分子群 (CD80, CD86, CD40) の発現低下していた。そしてこの tolerogenic DC の誘導には、腫瘍細胞上の PD-L1 分子と DC 上の PD-1 分子との相互作用、即ち細胞間の相互接触は無関係であることを確認した。

そこで、trans-well を用いて細胞間接触のみが妨げられ液性成分は共有される条件下で分化初期段階から OVCAR-3 と preDC とを共培養したところ、tolerogenic DC が誘導された。この結果から、tolerogenic DC の誘導には CA125 など OVCAR-3 から産生される何らかの液性因子が関与するものと推察された。

この液性物質の産生を抑制するべく様々な濃度の卵巣癌に対する抗がん作用を有する Paclitaxel (PTX) を OVCAR-3 に加えたところ、従来使用されている 40 nM の 1/10 の濃度である細胞毒性を持たない 4 nM PTX でも強く CA125 の産生抑制が認められた。そこで、この 4 nM PTX を OVCAR-3 と preDC との共培養系へ加えたところ、誘導された DC は LPS 刺激による共刺激分子の発現が抑制されず、抗腫瘍サイトカイン産生能を保持した DC が誘導された。

以上の結果は、細胞障害性を示さない低用量の抗がん剤の使用により、腫瘍細胞による腫瘍免疫の誘導を抑制する tolerogenic DC の誘導が回避できることを示唆しており、今後の臨床応用可能な低用量抗がん剤の意義を物語っている。

(1976 字)