

## 論文審査の結果の要旨

A low, non-toxic dose of paclitaxel can prevent dendritic cell-precursors from becoming tolerogenic dendritic cells with impaired functions

細胞毒性のない低濃度パクリタキセルは樹状細胞前駆細胞の免疫抑制性樹状細胞への分化を阻害する

日本医科大学大学院 女性生殖発達病態学分野

大学院生 松橋 智彦

*Biomedical Research* Vol.35 No.6 (2014, December) 掲載済

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、樹状細胞(DC)によって誘導・活性化される。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(cross presentation)能力を有することが明らかとなった。申請者らはこれまで、増殖した腫瘍塊の中においてこの DEC-205<sup>+</sup> DC が、腫瘍の放出する因子により、共刺激因子(CD80 及び CD86)の発現が低下し、CTL 誘導能が低下した免疫抑制性樹状細胞(tolerogenic DC)になることを報告してきた。一方、細胞障害性をもたない少量の抗癌剤が、抗腫瘍免疫の賦活化作用を示すとの報告がなされており、注目を浴びている。

以上のような知見に基づき、抗腫瘍作用をもたない少量の抗癌剤を併用することによって免疫抑制性のある Tolerogenic DCs の誘発を回避できる可能性を検討するため、本研究を行った。

健常人末梢血の CD14<sup>+</sup> 単核球(PBMo)から DC を誘導する初期過程に、卵巢癌細胞株 OVCAR-3 を加え共培養すると、非共培養群と比べ共刺激分子の発現が強く抑制された tolerogenic DC が誘導された。この誘導された tolerogenic DC 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が著しく低下していた。以上より、分化誘導の初期段階にある DC (preDC)は、癌細胞からの影響を受け tolerogenic DC となることが確認された。この際、細胞間接触のみを妨げ液性成分は共有される trans-well を用いた条件下で OVCAR-3 と preDC とを共培養した場合にも、tolerogenic DC が誘導されたことから、tolerogenic DC の誘導には OVCAR-3 から産生される何らかの液性因子が関与することが推察された。次に、卵巢癌に対する抗癌剤として使用されている Paclitaxel (PTX)を種々の濃度 OVCAR-3 細胞及び DC に添加培養したところ、临床上使用されている 40 nM 以上の濃度では両者が傷害されるものの、4 nM という低濃度において DC に対する傷害は全く認められず、特異的腫瘍因子 CA125 の放出量が抑制されることを見いだした。そこで、4 nM の 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ものであることが確認された。以上の結果は、低用量の抗癌剤投与により、腫瘍細胞の液性因子の産生・放出が遮断され tolerogenic DC の誘導が回避できることを示唆している。

以上本論文は、細胞障害性を示さない低用量抗癌剤の投与が、腫瘍細胞の液性因子放出を阻止し、抗腫瘍免疫を賦活化させる可能性を示唆しており、副作用のない低用量抗癌剤使用の有効性という新たな治療戦略の確立に関して重要な意義を示すものである。第二次審査では、実際に作用を起こしている液性因子の同定に関する考察や臨床応用における具体的な方法、今後の研究の方向性などについて討議され、満足される解答を得た。よって、学位論文として価値のあるものと認定した。