

論文内容の要旨

Suppression of murine tumor growth through CD8⁺ CTLs via activated DEC-205⁺ dendritic cells by sequential administration of α -galactosylceramide in vivo

アルファガラクトシルセラミド連続投与により活性化した
DEC-205 陽性樹状細胞を介した
CD8 陽性細胞傷害性 T リンパ球によるマウス腫瘍増殖の抑制

日本医科大学大学院医学研究科 臓器病態制御外科学分野

大学院生 向後英樹

Immunology Vol. 151, (2017) 掲載予定

抗腫瘍免疫として最も有効なものは、class I MHC 分子に拘束された腫瘍特異的 CD8 陽性細胞傷害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) である。この CTL を誘導する免疫応答の中心的な役割を担う細胞が樹状細胞 (dendritic cell: DC) であるが、その中でも DEC-205 (CD205) 分子を発現した DC は腫瘍塊より捕捉した腫瘍抗原を class I MHC 分子を介して提示する能力、すなわち「cross-presentation」能を有し、腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL を誘導・活性化できることが明らかとなってきた。

一方、申請者らの教室ではこれまで DEC-205 陽性 DC を活性化した場合、腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL が効率良く誘導されること (*Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59:1083-1095)、また腫大化する腫瘍塊の中では、CD80, CD86 などの共刺激分子の発現が低下した免疫抑制的な寛容型樹状細胞 (tolerogenic DC) が存在すること、そしてそのために腫瘍細胞を破壊排除する特異的 CTL の誘導が妨げられることを見だし報告してきた (*Immunol Cell Biol*, 2013, 91:545-555)。さらに申請者等は、担癌マウスモデルにおいて腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL を養子免疫した場合、全く腫瘍抑制効果が観察されないことを確認した。こうした事実は、腫瘍内の tolerogenic DC を活性化させることで、腫瘍内の内在性リンパ球を活性化させることこそが、有効な腫瘍抑制効果をもたらすのではないかと仮説をたてた。そこで申請者らは、invariant natural killer T cell (iNKT 細胞) の活性化物質として知られている α -galactosylceramide (α -GalCer) をマウス個体に投与した場合、DEC-205 陽性 DC が個体内において選択的に活性化される (*Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168:219-32) という最新の知見に着目し、 α -GalCer をマウス個体に腹腔内投与した場合、マウス脾臓内で DEC-205 陽性 DC 亜群が選択的に活性化され、ことに 48 時間毎に投与することでその効果が最大となり、抗腫瘍作用を引き出す血中 IL-12 の

値も上昇することを見いだした。

以上の結果に基づき、マウス肝臓癌を移入した担癌マウスモデルに α -GalCer を 48 時間毎に腹腔内投与を行ったところ、著明な腫瘍増殖抑制効果が認められた。その腫瘍内と脾臓内の CD8 陽性 T 細胞、樹状細胞、iNKT 細胞の動態を比較検討したところ、腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL 及び共刺激分子が高発現した DEC-205 陽性 DC は増加していたものの、全く iNKT 細胞の増加は認められなかった。こうした事実から、 α -GalCer 投与によって腫瘍内の tolerogenic DC が共刺激分子の高発現した immunogenic DC に変換され、腫瘍特異的 CD8 陽性 CTL が個体内で誘導・活性化されることによって、腫瘍が制御されることが明らかとなった。また、 α -GalCer の頻回連続投与によっても iNKT 細胞は活性化されず、本実験の腫瘍抑制には直接的には関与していないことも明らかとなった。

以上本研究は、DC 亜群、ことに cross-presentation 能力を有する DEC-205 陽性 DC の個体内での選択的活性化により CD8 陽性 CTL が誘導され、腫瘍縮小効果を伴う腫瘍抑制作用が発揮されることを世界で初めて示した画期的なものであり、新たな腫瘍制御への道を拓くものである。