

論文審査の結果の要旨

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

腫瘍免疫を担う主たる免疫細胞は、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・活性化する。

申請者らは、腫瘍内において 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、また増大する腫瘍塊の中には、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報告してきた。今回申請者らは、担癌マウスモデルにおいて腫瘍特異的な 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、腫瘍内の tolerogenic DC を活性化させ、腫瘍内の内在性リンパ球群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考え本研究を遂行した。

そこで、糖脂質抗原 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という最新の知見に着目し、 α -GalCer をマウス個体内に腹腔内投与したところ、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、同時に腫瘍免疫をサポートする血中 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、マウス肝臓癌細胞 (Hepa1-6-1) を移植した担癌マウスモデルに α -GalCer を 48 時間毎に頻回腹腔内投与を行ったところ、明らかな腫瘍増殖抑制効果が認められた。その際、腫瘍内及び脾臓内における 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 は著明に活性化されていたものの、 α -GalCer によって活性化されるべき iNKT 細胞は全く活性化されていなかった。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 細胞は全く活性化されず、本実験の腫瘍抑制には iNKT 細胞は直接的には関与していないことも明らかとなった。こうした結果は糖脂質抗原 α -GalCer により個体内での DEC-205 陽性 DC が選択的に活性化され、CD8 陽性 CTL を介して腫瘍抑制作用が発揮されるという新たな抗腫瘍免疫療法の可能性を示すものである。二次審査において、 α -GalCer 投与による予防的な抗腫瘍効果の可能性、 α -GalCer が DC に作用するメカニズム、iNKT 細胞の関わり、さらには今後の臨床応用への可能性などの質疑が行われたが、的確な解答がなされた。

以上、本研究は α -GalCer の頻回連続投与により DEC-205 陽性 DC が選択的に活性化され、その結果 CD8 陽性 CTL が誘導を介して抗腫瘍効果が発揮されるという、今後の抗腫瘍免疫療法に新たな道を提示する画期的な治療法を示すものであり、学位論文として十分に価値があるものと認定した。