

論 文 の 内 容 の 要 旨

氏 名 長谷部 浩亨

論文題目 化学療法施行後の進行した (performance status [PS] 3 以上) 担癌患者における末梢血単球由来樹状細胞の機能解析

<目的>

樹状細胞 (dendritic cells : DCs) は、一次免疫応答において静止期 T 細胞を活性化することができるプロフェッショナル抗原提示細胞 (antigen presenting cells : APCs) であり、単球/マクロファージや B 細胞よりも、強力な APC である。近年、DCs が腫瘍免疫に重要な役割を担っていることが示唆されており、腫瘍抽出物 (tumor lysate)、腫瘍関連抗原 (TAA) ペプチド及びタンパクをパルスした DCs が腫瘍特異的細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes : CTL) を誘導し、腫瘍特異的抗腫瘍免疫反応を起こすことが報告されている。しかしながら、腫瘍は免疫学的監視機構より逸脱する手段を有することが示唆されており、その一つとして腫瘍細胞自体が TAA、MHC 分子、共刺激分子の発現低下による抗原性及び免疫原性の減弱が報告されている。一方、宿主の抗腫瘍免疫能の低下については様々な要因が知られており、腫瘍の中にはインターロイキン 10 (IL-10)、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)、prostaglandin 2 (PGE2)、vascular endothelial growth factor (VEGF) などの免疫抑制性サイトカインを分泌するものもあり、これらは宿主免疫機能を不活性化して腫瘍の増大・転移・再発等を導くことが示唆されている。また APCs については、担癌患者の単球 (monocytes)、マクロファージ (macrophages) の抗原提示能などの機能抑制、担癌マウスの macrophages の抗原提示能の低下、さらに DCs 群については、担癌マウスの脾臓由来 DCs の MHC 分子および T 細胞刺激能の低下、ヒトや動物実験系における腫瘍内浸潤 DCs の共刺激分

子の発現低下に基づく抗原提示能の減弱やランゲルハンス細胞 (Langerhans cells : LCs) の分化異常が報告されている。そして、特に担癌患者における DCs の機能については、blood DC は CD80, CD86, HLA-DR の発現および T 細胞刺激能の低下が認められるが、単球由来 DCs では DCs に特徴的な細胞表面抗原の発現および T 細胞刺激能を有することが示唆されている。

現在、腫瘍抗原をパルスした担癌患者単球由来 DCs による vaccination の臨床応用が施行されているが、それは主に進行癌の患者であり、それ故に、以前に化学療法を施行されていることが多い。しかしながら、化学療法施行後の進行した担癌患者の DCs の機能については未だ明らかにされていない。

今回、腫瘍特異的免疫反応の低下における DCs の関与を明らかにするため、化学療法施行後の進行した担癌患者単球由来 DCs の分化・機能について検討した。

<対象と方法>

iDCs は informed consent が得られた転移性腫瘍を有する進行癌の患者 9 人を解析対象とし、形質および機能を健常人のものと統計学的に検討した。一方、mDCs は informed consent が得られた転移性腫瘍を有する進行癌の患者 2 人を解析対象とし、形質を健常人のもの比較した。iDCs のコントロールとして、日本赤十字血液センターより供与された年齢および性別不明の健常人のバフィーコートからの末梢血単球由来樹状細胞を使用し、mDCs のコントロールとして、健常人である 62 歳の女性と 69 歳の男性の末梢血単球由来樹状細胞を使用した。形質はフローサイトメトリーによる細胞表面抗原を解析し、機能は抗原取込み能、混合リンパ球反応、遊走能を解析した。

<結果>

— iDCs における検討 —

健常人—担癌患者間の iDCs の形態学的変化は認められなかった。表面抗原の発現についての検討では、ミエロイド系 DCs 関連抗原である CD1a の発現は健常人—担癌患者間では有意差を認めなかったが、HLA-DR、CD11c については担癌患者ではその発現が有意に低下していた。また、共刺激分子 (CD40, CD86) の発現についても担癌患者では発現が有意に低下していた。抗原取込み能について

の検討では、iDCs の FITC-DX、LY に対する取り込み能は、健常人と担癌患者の間に有意差を認めなかった。allogeneic T 細胞活性化能についての検討では、担癌患者由来 DCs の allogeneic T 細胞刺激能は、健常人由来樹状細胞よりも刺激能の高いものから、ほとんど刺激能を有さないものまで個体差があるが、mean maximal [³H]thymidine uptake 値 (cpm) は担癌患者で 9505.6 cpm、健常人で 17937.7 cpm となり、統計学的に有意であった (P=0.0076)。遊走能についての検討では、走化性因子として知られる炎症性ケモカイン CCL5 に対する担癌患者由来の iDCs の遊走能は低下していた。

—mDCs における検討—

健常人—担癌患者間の mDCs の形態学的変化は認められなかった。表面抗原の発現陽性率と発現強度についての検討では、成熟樹状細胞マーカーである CD83、共刺激分子 (CD40, CD80, CD86)、の発現陽性率と発現強度は、担癌患者では健常人に比較して低下が認められ、MHC class II 分子である HLA-DR の発現陽性率と発現強度については、担癌患者の中には健常人に比較して低下が認められたものもあった。

<まとめ>

今回の実験により、化学療法施行後の進行した担癌患者において、GM-CSF, IL-4, TNF- α を用いる既知の方法に基づいて作製された単球由来 DCs では必ずしも有効な免疫学的活性を有しないことを明らかにした。近年、単球から DCs への分化誘導法について、既存の方法以外の様々な方法が開発されているが、これらの方法により作製された DCs の免疫学的活性についても同様の検討が必要であることが考えられる。

本研究において、化学療法施行後の進行した (PS 3 以上) の担癌患者では、monocytes から DCs への分化が抑制されていることを示した。従って、樹状細胞療法により、より有効な治療効果を得るためには、樹状細胞の抗原提示細胞としての機能を増強する必要性のあることが示唆された。