

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 長谷部 浩亨

現在、腫瘍抗原をパルスした担癌患者単球由来 DCs による vaccinations の臨床応用が施行されているが、免疫療法が施行されているの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、化学療法を施行された担癌患者の DCs の機能については未だ明らかにされていない。

本研究は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、担癌患者単球由来 DCs の分化・機能について検討したものであり、下記の結果を得ている。

<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。

今回の実験結果は、化学療法施行後の担癌患者において、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検討が必要であることが考えられた。

以上、本論文は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、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。本研究は未だ明らかにされていなかった化学療法を施行された担癌患者単球由来 DCs の分化・機能を解析し、担癌患者単球由来 DCs を用いた免疫学的治療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。