

論文の内容の要旨

論文題目： Homeostatic Proliferation に伴う抗腫瘍効果

誘導における CD28 シグナルの役割

指導教員： 田原 秀晃 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 13 年 4 月 1 日 入(進)学

外科学専攻

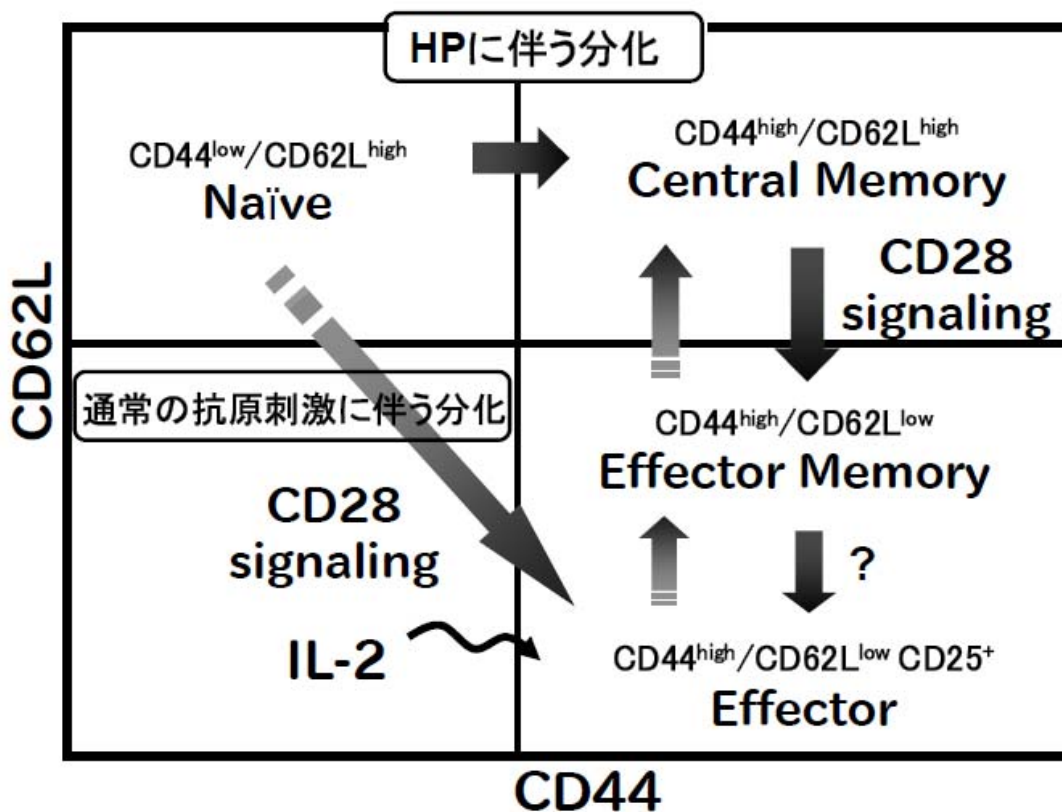
氏名： 鈴木 利宙

担がん患者の腫瘍内浸潤リンパ球(TIL)から誘導した腫瘍特異的 CTL を用いた養子免疫療法に、抗現在によるリンパ球減少状態の誘導を組み合わせることにより、抗腫瘍効果が顕著に増強されることが知られている。近年では、エフェクター細胞の移入による抗腫瘍効果の増強のみならず、リンパ球減少状態の誘導により、通常では反応できないような抗原性の弱い腫瘍関連抗原(TAA)に対してナイーブ T 細胞の *in vivo* におけるエフェクター細胞への分化が惹起される可能性が報告された。通常、外来性の抗原に対する T 細胞の活性化には、TCR を介した抗原特異的な強いシグナル(第一のシグナル)と同時に CD28 シグナルに代表される補助シグナル(第二のシグナル)が必要とされる。しかしながら、リンパ球減少状態において誘導される T 細胞の恒常性維持増殖(Homeostatic Proliferation: HP)に伴うナイーブ T 細胞の増殖、分化においては補助刺激シグナルの必要性が報告されていない。

本研究で、私はリンパ球減少状態に伴う抗腫瘍効果誘導に、ナイーブ CD8⁺ T 細胞が必要であること、また外来性抗原に対する免疫応答と同じく、HP に伴うナイーブ T 細胞からの機能的なエフェクター細胞への分化においても CD28 シグナルが必須であることを示した。CD28 シグナルが欠損した場合、IL-2 の全身投与を行っても、HP に伴う抗腫瘍効果誘導は見られなかったが、CD28 シグナル存在下では、全身性の IL-2 投与により HP に伴う抗腫瘍効果の顕著な増強が観察された。以上の結果から、リンパ球減少状態においては、IL-7 および IL-15 といった生体内の T 細胞の総数および生存維持を調節する恒常性維持サイトカインにより、ナイーブ CD8⁺ T 細胞の増殖が維持され、TCR と CD28 シグナルによりエフェクター細胞としての機能的分化が誘導される可能性が示される。また、誘導された腫瘍特異的 CTL の生存、増殖または細胞障害活性は IL-2 により、顕著に増強されうる可能性を示した。

HP に伴いナイーブ T 細胞は、CD44^{high} のメモリー様細胞へ分化することが報告されている。また、細胞表面マーカーのみでなく、*in vitro* での抗原刺激に対しナイーブ T 細胞に比較して素早いサイトカイン産生能を示し、機能的にもメモリー様細胞に分化することが報告されている。そこで、私は CD28 存在下または非存在下でのドナー CD8⁺ T 細胞のリンパ球減少状態における分化について、細胞表面マーカー CD62L、CD44、CD25 を指標とした解析を行った。その結果、HP に伴いドナー CD8⁺ T 細胞は、CD44^{high} CD62L^{high} CD25⁻ のセントラルメモリー様(T_{CMP})細胞を経て、CD44^{high} CD62L^{low} CD25⁻ のエフェクターメモリー様(T_{EMP})細胞へ分化する可能性が示唆された。CD28 シグナル非存在下では、この T_{EMP} 細胞分画の顕著な減少が見られ、また *in vitro* での抗原ペプチド刺激に対し IFN- γ を産生する細胞分画

は T_{EMP} であることから、HP に伴い CD28 シグナル依存的に T_{EMP} に分化することが、ナイーブ T 細胞の機能的なエフェクター細胞への分化、ならびに分化に伴い抗腫瘍活性を発揮するのに必要であると考えられる。



これまでの報告では、養子免疫療法において移入したエフェクター細胞が抗腫瘍効果を十分に発揮するためには、in vivo における抗原提示細胞との接触が必要であり、そのためには CD62L の発現に依存する所属リンパ節への浸潤が必要である。本研究により、担がん宿主体内において HP に伴いナイーブ $CD8^+$ T 細胞は CD62L の発現を維持したまま、 T_{CMP} 細胞を経てエフェクター細胞へ分化する可能性が示されたことから、これらの報告を踏まえ、HP に伴うナイーブ $CD8^+$ T 細胞の CTL への分化経路、ならびに CD62L の発現が維持されることと抗腫瘍効果の関係について解析を続ける。

本研究において、HP に伴うナイーブ T 細胞によって誘導される抗腫瘍効果では、腫瘍の縮小は見られるが完全な拒絶に至らない場合も多く見られた。また、他の論文では、血管新生を伴い増大した腫瘍塊に対しては、抗腫瘍効果が非常に弱いことが報告されている。今後、HP に伴うナイーブ T 細胞による抗腫瘍効果誘導メカニズムを解析していくことは、IL-2 など共通 γ 鎖サイトカインファミリーを応用した、さらなる抗腫瘍効果増強を目指すためにも重要であると考えられる。