

TRAIL を発現する抗原提示細胞の創出とがん免疫応答への応用

愛知県がんセンター・研究所
任意研修生
連携大学院生（名古屋大学）
牧 寛之

がんの免疫療法は、手術、化学療法、放射線療法などの標準療法に続く新たな治療法の1つと考えられている。特に、免疫制御の中心的役割を果たす樹状細胞 (dendritic cell: DC) は、生体内に潜在するがん抗原特異的 T 細胞を活性化することで、がんの選択的排除を誘導することができるため、これを細胞ワクチンとして投与する治療法に期待が寄せられている。この DC にがん細胞を直接攻撃する能力を賦与することで、① DC によるがん細胞の直接排除、及び② 抗原特異的 T 細胞の活性化を介した二次的ながん細胞の排除を誘導できると考えられる。この2重の効果によって、より持続的で強力ながんの排除を誘導することができる。我々は自己複製能と多分化能を有する多能性幹細胞から DC を誘導し、生体内の免疫応答を抗原特異的に制御する方法を開発してきた(1-5)。

本研究は、我々が構築した DC をベースとして、がん細胞にアポトーシスを誘導する武装化 DC を作製する。これの抗腫瘍効果を明らかにし、細胞ワクチンとして応用する新たながん免疫細胞療法を開発することを目的とした。

多能性幹細胞から DC を誘導する過程でがんのアポトーシスを誘導する分子 (TNF-related apoptosis-inducing ligand: TRAIL) を導入した。この細胞は、TRAIL 感受性のがん細胞に対して高い細胞傷害活性を示した。また、このメカニズムは、カスパーゼ 8 依存性であることを明らかにした。また、この細胞は FITC デキストランの取り込みを示すことから、アポトーシスに陥ったがん細胞を取り込み、がん細胞に含まれる様々な「抗原」をリンパ球に示して活性化することが示唆された。

我々が用いる DC は胚性幹細胞 (ES 細胞)、あるいは人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) から

分化誘導したものであり、無限の提供が可能である。したがって、免疫不全状態に陥ったがん患者から DC の前駆細胞を採取するための大量採血の負担を軽減できるため、広く応用が可能になると考えられる。

(参考文献)

1. Senju S. Hirata S. Matsuyoshi H. Masuda M. Uemura Y. Araki K. Yamamura K. Nishimura Y. Generation and genetic modification of dendritic cells derived from mouse embryonic stem cells.
Blood. 101: 3501-8, 2003.
2. Matsuyoshi H. Senju S. Hirata S. Yoshitake Y. Uemura Y. Nishimura Y. Enhanced priming of antigen-specific CTLs in vivo by embryonic stem cell-derived dendritic cells expressing chemokine along with antigenic protein: application to antitumor vaccination.
J. Immunol. 172: 776-86, 2004.
3. Hirata S. Senju S. Matsuyoshi H. Fukuma D. Uemura Y. Nishimura Y. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by transfer of embryonic stem cell-derived dendritic cells expressing myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide along with TRAIL or programmed death-1 ligand.
J. Immunol. 174: 1888-97, 2005.
4. Hirata S. Matsuyoshi H. Fukuma D. Kurisaki A. Uemura Y. Nishimura Y. Senju S. Involvement of regulatory T cells in the experimental autoimmune encephalomyelitis-preventive effect of dendritic cells expressing myelin oligodendrocyte glycoprotein plus TRAIL.
J. Immunol. 178: 918-25, 2007.
5. Senju S. Suemori H. Zembutsu H. Uemura Y. Hirata S. Fukuma D. Matsuyoshi H. Shimomura M. Haruta M. Fukushima S. Matsunaga Y. Katagiri T. Nakamura Y. Furuya M. Nakatsuji N. Nishimura Y. Genetically manipulated human embryonic stem cell-derived dendritic cells with immune regulatory function.
Stem Cells. 25: 2720-2729, 2007.