

氏名(本籍)	ふじ さわ やす ひろ 藤 澤 康 弘 (茨城県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 5109 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	The induction of tumor-specific CD4+T cells via MHC class II is required to gain optimal anti-tumor immunity against B16 melanoma cell line in tumor immunotherapy using dendritic cells. (メラノーマ細胞株 B16 に対する樹状細胞を用いた腫瘍免疫療法において十分な抗腫瘍効果を得るためには MHC クラス 2 分子を介した腫瘍関連抗原特異的 CD4+T 細胞の活性化が必要である)
主 査	筑波大学教授 医学博士 赤 座 英 之
副 査	筑波大学講師 博士(医学) 本 多 伸一郎
副 査	筑波大学講師 博士(医学) 磯 部 和 正
副 査	筑波大学講師 博士(医学) 工 藤 豊一郎

論 文 の 内 容 の 要 旨

目的：

樹状細胞 (DC) を用いた癌免疫療法は、臨床において満足な抗腫瘍効果が得られていない。主に行われている MHC クラス 1 拘束性ペプチドをパルスしたペプチド添加型 DC 療法は抗原提示の効率が悪く、更にクラス 2 結合ペプチドが殆ど同定されていないなど欠点が多い。そこで癌抗原タンパクを DC に発現させることで DC が効率よく安定したクラス 1 による抗原提示し、クラス 2 による抗原提示も可能な遺伝子改変 DC が注目されている。

従来の報告でクラス 2 を介した抗原提示は CD4-null マウスを用いたり抗 CD4 抗体により CD4 の働きを遮断した個体で評価しているが、この系は投与した DC をレシピエントの抗原提示細胞が貪食し二次的に抗原提示される可能性などを完全に無視している。

そこでレシピエントの免疫能を操作することなくクラス 2 による抗原提示の影響についての検討を行った。

対象と方法：

ワイルド由来 DC (wt-DC) はクラス 1 及びクラス 2 による抗原提示が可能であるのに対し、クラス 2 ノックアウトマウス由来の DC (C2KO-DC) はクラス 1 による抗原提示のみ可能である。この DC にレトロウイルスベクター GCDNsam を用いて癌抗原 gp100 を遺伝子導入した。gp100 を発現する細胞株 B16 をターゲットとして使用した。

DC 投与後に B16 を接種するワクチンモデルと、B16 接種後に DC を投与する治療モデルで、各々の抗腫瘍効果を比較した。DC により誘導された腫瘍抗原特異的 CD8 および CD4 の検出は細胞障害活性、CD8 の interferon- γ (IFN- γ) 細胞内染色、および CD4 の IL-2 および IFN- γ 細胞内染色を用いて行った。

結果：

ワクチンモデルでは C2KO-DC 群でも有意な腫瘍増大の抑制と生存期間の延長をみたが、治療モデルでは抗腫瘍効果が殆ど無く wt-DC ワクチンに比べて有意に抗腫瘍効果が劣っていた。In vitro の系で C2KO-DC はコントロールと比べて有意な細胞障害活性をみたが、wt-DC より劣っていた。同様に CD8 の IFN- γ 細胞内染色では C2KO-DC はコントロールと比べて有意に IFN- γ 陽性 CD8 の出現をみたが、wt-DC より劣っていた。gp100 特異的 CD4 は C2KO-DC でほとんど検出されないのに対して wt-DC では有意な出現が確認された。

考察：

クラス 1 の抗原提示だけでは十分な抗腫瘍効果は得られず、クラス 2 による抗原提示で誘導される CD4 が抗原特異的 CD8 の誘導を促進し、より強力な抗腫瘍免疫が惹起することが明らかになった。以上の結果より、クラス 1 ペプチドによるワクチンの限界が示された。今後 DC を用いた免疫療法の臨床効果を改善するにはクラス 2 ペプチドの同定を進めるか、もしくは癌抗原導入 DC ワクチンの臨床応用が必要である。ウイルスベクターによる遺伝子改変の安全性が確認されれば今後は遺伝子改変型が主流になっていくと考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、論文の要旨からお分かり頂けるように、現時点における悪性腫瘍に対する細胞免疫治療の限界の一因を明らかにするものであり、今後、さらに強力な免疫療法の開発に、糸口を与えるものであると考えられる。

氏の研究態度、そして発表の方法もすぐれたものであることは、全審査員が認めるものである。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。