

Title	制御性T細胞の腫瘍浸潤制御による抗腫瘍免疫の強化
Author(s)	平田, 多佳子
Citation	癌と人. 37 P.43-P.44
Issue Date	2010-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23576
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

制御性 T 細胞の腫瘍浸潤制御による抗腫瘍免疫の強化

平田多佳子*

免疫系は癌細胞を認識して排除しようとする仕組みを備えています。その主役となるのは、癌抗原を認識して直接癌細胞を破壊する細胞傷害性 T 細胞などのエフェクター細胞です。癌に対する免疫応答が進行するためには、エフェクター細胞が癌組織に効率よく運ばれることが必要です。しかし、このようなエフェクター T 細胞が誘導され癌組織に運ばれても、十分に働くことができない場合があることが明らかになってきました。この「免疫寛容」の機序の一つとして、自己の抗原を認識し自己に対する免

疫応答を制御する「制御性 T 細胞」が癌に対する免疫応答に抑制的に作用していることが明らかになってきました。実際、癌組織には多くの制御性 T 細胞が浸潤しており、いくつかの癌腫においては、制御性 T 細胞が多数浸潤している患者は予後不良であることが示されています。したがって、癌に対する免疫療法においては、エフェクター細胞を癌組織に効率的に移行させることに加えて、制御性 T 細胞を癌組織から排除することが重要であると考えられます。

血管内を流れるエフェクター細胞や制御性 T 細胞は、腫瘍血管内皮細胞と相互作用することにより、血管内から癌組織内に移行すると考えられます。腫瘍血管では、様々な接着分子の発現が亢進しますが、なかでもセレクチンファミリーに属する接着分子「E-セレクチン」は多くの腫瘍血管でその発現が認められます。セレクチンは、血液が流れている血管内で血球と血管内皮細胞との相互作用を可能にする分子であり、この相互作用の結果、T 細胞は血管の内壁にそってこころこころ転がり（ローリング）、やがて静止して内皮細胞間隙に潜り込み、その後血管外に移動します。一方、ヒト末梢血中の制御性 T 細胞の多くは、E-セレクチン結合活性を有しています。したがって、制御性 T 細胞は腫瘍血管内皮細胞に発現する E-セレクチンと特異的に相互作用する結果、選択的に腫瘍内に浸潤する可能性が示唆されます。しかし、制御性 T 細胞に発現するセレクチンリガンドの詳細についてはこれまで明らかではありませんでした。

本研究では、制御性 T 細胞の癌浸潤におけるセレクチンリガンドの役割を解析すると同時に、制御性 T 細胞上のセレクチンリガンドコア分子の実体や、その発現およびセレクチン結合活性が誘導・維持されるメカニズムを明らかにし、制御性 T 細胞の癌組織への浸潤を制御することにより抗腫瘍免疫を強化しようとする新たな治療開発の基盤を築くことを目指しました。

まず、制御性 T 細胞における E-セレクチンリガンドの発現とその分子レベルでの詳細について解析しました。マウスの脾臓、リンパ節、末梢血中の CD4⁺Foxp3⁺ 制御性 T 細胞では CD4⁺Foxp3⁺ T 細胞に比較して E-セレクチン結合活性を有する細胞の割合が高く、特に末梢血中の制御性 T 細胞では E-セレクチン結合活性陽性細胞の割合および結合活性がともに著

明に上昇していました。

セレクチンリガンドは特定のコア分子が特定の糖鎖修飾を受けたときにセレクチン結合活性を持つようになります。そこで、セレクチンリガンド糖鎖の合成に必要な α -1,3-フコース転移酵素 FucT-IV および FucT-VII を欠損するマウスの制御性 T 細胞についてセレクチン結合活性を調べてみますと、E-セレクチン結合活性が完全に消失していることがわかりました。また、私たちがこれまでにエフェクター T 細胞上の E-セレクチンリガンドとして同定した PSGL-1 および CD43 の両者を欠損するマウスの制御性 T 細胞では、E-セレクチン結合活性が著明に低下していることがわかりました。このことから、制御性 T 細胞において、適切な糖鎖修飾を受けた PSGL-1 および CD43 が E-セレクチンリガンドとして機能すると考えられました。

制御性 T 細胞の腫瘍浸潤を制御する方法は日本においても外国においても未だ開発されていません。本研究により、制御性 T 細胞に発現するセレクチンリガンドと腫瘍血管内皮細胞に発現するセレクチンとの相互作用の観点から、その腫瘍浸潤の分子メカニズムが少しずつ明らかになってきています。このような分子メカニズムに基づいて、制御性 T 細胞の腫瘍浸潤を制御することが可能になれば、より効率的に免疫療法を進めることができるようになりますと考えられます。新たな治療法の開発につなげていけるようにさらに研究を進展させていきたいと考えています。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり、大阪癌研究会から一般学術研究助成を賜りましたことを深く感謝致します。貴財団のさらなる御発展を祈念致します。

*京都大学大学院 医学研究科
平成 20 年度一般学術研究助成金交付者