



Title	Activated liver dendritic cells generate strong acquired immunity in $\alpha$ -galactosylceramide treatment
Author(s)	笹川, 哲
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54079">https://hdl.handle.net/11094/54079</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

$\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer) は樹状細胞 (DC) に取り込まれると、CD1d分子によって抗原提示され、NKT細胞を活性化する。一方、活性化したNKT細胞はCD40リガンドを発現し、DC上のCD40を刺激することによって、DCの成熟化を誘導することが知られている。近年、 $\alpha$ -GalCerによる癌免疫治療は新たな治療法として期待され一部で臨床応用されているが、いまだ十分な結果ではない。我々はすでに $\alpha$ -GalCerによって肝先天免疫が活性化し、転移性肝腫瘍の増殖が抑制されることを報告している。しかしながら、先天免疫の活性化に引き続いて起こる肝獲得免疫の誘導や $\alpha$ -GalCerによる肝DC活性化との関連については未だ不明な点が多い。本研究では、 $\alpha$ -GalCer投与による肝DCの活性化機構を、詳細が明らかとなっている脾DCとの比較において検討した。

〔 方法 〕

BALB/cマウスにおいてp53抗原を発現するCMS4細胞による肝腫瘍あるいは脾腫瘍を作成した。 $\alpha$ -GalCerの腹腔内投与にてこれらの腫瘍を治療後14日目に、脾臓から単離したCD8陽性T細胞を用いて、p53抗原由来ペプチド特異的CTLの誘導をIFN $\gamma$ ELISPOT法にて検討した。また肝・脾腫瘍治療後14日目に右背部の皮下にCMS4細胞を再移植し、その腫瘍径を経時的に測定することで、CMS4腫瘍特異的獲得免疫の誘導を評価した。

次に $\alpha$ -GalCerを腹腔内投与し、24時間後に肝臓および脾臓からMACS beads法を用いて、CD11c陽性であるDCを単離して解析を行った。フローサイトメトリーによる表面抗原分子の発現、ELISA法によるサイトカイン産生能、混合リンパ球反応 (MLR) によるDCの抗原提示能を評価した。さらに $\alpha$ -GalCer投与後単離した肝あるいは脾DCとp53ペプチドを共培養してp53 peptide-pulsed DCを作成し、未治療のBALB/cマウスに投与した。5日後に脾臓からCD8陽性T細胞を単離し、p53特異的CTLの誘導能をIFN $\gamma$ ELISPOT法にて評価した。

〔 成績 〕

$\alpha$ -GalCerによる治療の結果、CMS4肝腫瘍治療後の方がCMS4脾腫瘍治療後に比して、より強いp53特異的CTLが誘導された。CMS4皮下腫瘍再移植実験においても、CMS4肝腫瘍治療後の方がCMS4脾腫瘍治療後に比して、皮下腫瘍の増大が抑制される傾向にあった。

DCの解析においては、 $\alpha$ -GalCer投与により肝DC数は有意に増加し、特にCD11b (+) CD8 (-) であるmyeloid DCの増加を認めた。一方、脾DCでは有意な変化は認められなかった。抗原提示関連分子の発現は肝DC及び脾DCいずれも $\alpha$ -GalCer投与により有意に増加し、両者に有意な差は認められなかった。肝DCではIL-12、TNF $\alpha$ 、IFN $\gamma$ などのTh1系サイトカインの著明な産生を認めたが、脾DCではこれらの産生は低かった。MLRにおいても $\alpha$ -GalCer投与後の肝DCの方が脾DCに比して抗原提示能が高かった。またp53 peptide-pulsed DCによるワクチンの結果、 $\alpha$ -GalCer刺激後の肝DCは脾DCに比して有意に高い抗原特異的なCTL誘導能を示した。

〔 総 括 〕

$\alpha$ -GalCer投与により、脾DCに比して肝DCはより効率良く活性化し、強い抗原提示能や獲得免疫誘導能を呈した。さらに引き続いて肝獲得免疫も効率良く誘導されることが明らかとなった。以上の結果は $\alpha$ -GalCerを用いた癌免疫治療が肝腫瘍に対して有効である可能性を示唆するものであった。

論文審査の結果の要旨

本研究では、近年、新たな癌免疫治療剤として期待されている $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer) 投与による肝獲得免疫の誘導および肝樹状細胞 (DC) の活性化について検討した。

$\alpha$ -GalCerによる肝腫瘍治療後では、脾腫瘍治療後に比してより強い特異的細胞障害性Tリンパ球 (CTL) が誘導された。また、 $\alpha$ -GalCer投与により肝DCでは細胞数の増加、著明に高いサイトカイン産生能、高い抗原提示能、高いCTL誘導能を示したが、脾DCでは有意な変化はなかった。

【74】

氏 名	ささ かわ あきら 笹 川 哲
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 3 6 4 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Activated liver dendritic cells generate strong acquired immunity in $\alpha$ -galactosylceramide treatment ( $\alpha$ -galactosylceramide)によって活性化した肝樹状細胞は強い獲得免疫を誘導する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 林 紀夫 (副査) 教 授 川 瀬 一 郎 教 授 森 正 樹

すなわち、脾DCに比して肝DCは $\alpha$ -GalCer投与でより効率よく活性化し、続いて肝獲得免疫も効率よく誘導されており、 $\alpha$ -GalCerによる肝腫瘍に対する癌免疫治療の有用性が示唆された。よって、本研究は博士（医学）の学位授与に値すると思える。