

氏名	コウ 高 貴 範
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3011 号
学位授与の日付	平 成 18 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Treatment of advanced tumors with agonistic anti-GITR mAb and its effects on tumor-infiltrating Foxp3+CD25+CD4+regulatory T cells (agonistic 抗 GITR モノクローナル抗体療法の進行癌における治療効果と腫瘍浸潤 Foxp3+CD25+CD4+制御性 T 細胞への影響)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 田 潤 教 授 湊 長 博 教 授 武 藤 誠

論 文 内 容 の 要 旨

CD25+CD4+制御性 T 細胞 (Treg) は末梢での自己寛容に寄与しており, その制御を解除することで自己免疫を誘導できる。多くの腫瘍関連抗原は自己抗原であることから Treg の制御解除は自己免疫のみならず抗腫瘍免疫をも誘導する。Treg の制御解除作用のある抗体として抗 CD25 抗体 (PC61), 抗 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4) 抗体 (4F10), 抗 GITR (gluco-corticoid induced tumor necrosis factor receptor family-related protein) 抗体 (DTA-1) が知られているが, DTA-1 は agonistic 抗 GITR モノクローナル抗体であり, PC61 が Treg の末梢での数を減少させることによりその制御を解除するのとは違い, 末梢での Treg の数には影響を与えず GITR を介したシグナルにより Treg の制御を解除すると考えられている。今回申請者らは DTA-1 の抗腫瘍作用の検証とそのメカニズムを解析する目的で実験を行い以下の結果を得た。MethA (balb/c derived fibrosarcoma) を用いたマウス実験モデルでは, 腫瘍接種後の一定期間に DTA-1 を経静脈的投与もしくは腫瘍に直接接種することにより進行癌の消退もしくは腫瘍増殖速度の低下が得られた。DTA-1 投与により MethA を一度拒絶したマウスに初回接種の10倍量の腫瘍を再接種すると初回接種時よりも短期間に腫瘍拒絶に至り, 同時に初回接種した他の腫瘍では拒絶が見られなかった。また, 4F10 を併用すると DTA-1 単独投与に比して抗腫瘍効果の増強が認められた。これら腫瘍拒絶マウスの胃組織及び抗胃壁細胞抗体の検討では有意な自己免疫の兆候は認めなかった。担癌マウスの腫瘍浸潤リンパ球の解析では, 腫瘍接種後第 8 日目に DTA-1 を投与することにより腫瘍組織において CD4+T 細胞, CD8+T 細胞, IFN- γ 分泌性細胞の腫瘍体積当たり比率の増加が認められた。一方 Foxp3+CD25+CD4+T 細胞の比率は腫瘍接種後第15日目まではコントロール群の方が高かった。担癌マウスの脾細胞中の IFN- γ 分泌性細胞数の検討では, DTA-1 投与により腫瘍特異的 IFN- γ 分泌性細胞の著明な増加を生じ, これらの IFN- γ 分泌性細胞は主として CD4+T 細胞, CD8+T 細胞より構成されていることが示された。IFN- γ ノックアウトマウスでは DTA-1 を投与しても腫瘍拒絶は生じなかった。以上の結論として i) DTA-1 は進行癌に対する腫瘍特異的免疫を誘導し, DTA-1 と 4F10 は相乗効果を持つ。ii) 腫瘍接種後早期には Foxp3+CD25+CD4+制御性 Treg が腫瘍局所に浸潤し抗腫瘍 effector 細胞の腫瘍への攻撃を抑制しているが, DTA-1 は Treg の制御を解除し, 腫瘍浸潤抗腫瘍 effector 細胞を増加させ腫瘍拒絶をもたらす。また, その際に IFN- γ の存在が腫瘍拒絶に必須である。iii) DTA-1 と 4F10 は Treg の制御を解除するにもかかわらず, 自己免疫を伴わない抗腫瘍免疫を誘導可能である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

CD25+CD4+制御性 T 細胞 (Treg) は末梢の自己寛容維持に寄与し, その制御解除は自己免疫, 抗腫瘍免疫を誘導することが知られている。申請者らは Treg の制御解除作用を持つ DTA-1 抗体による抗腫瘍効果の検証と腫瘍免疫誘導の機序解析を目的として実験を行い以下の結果を得た。腫瘍接種後マウスに DTA-1 を投与すると消退もしくは増殖速度が低下

し、抗 CTLA-4 抗体 (4F10) との併用で効果が増強した。腫瘍拒絶マウスへの同一腫瘍再接種では無治療で腫瘍拒絶に至った。また、腫瘍拒絶マウスには明らかな自己免疫性胃炎を認めなかった。担癌マウスの腫瘍浸潤リンパ球では、DTA-1 投与により CD4+ T 細胞, CD8+T 細胞, IFN- γ 分泌性細胞の比率増加を認めた。一方 Foxp3+CD25+CD4+T 細胞の比率は腫瘍接種後早期まではコントロール群の方が高かった。担癌マウス脾細胞では DTA-1 投与により腫瘍特異的 IFN- γ 分泌性 CD4+T 細胞, CD8+T 細胞の著明な増加を認める。IFN- γ -/- マウスでは DTA-1 投与で腫瘍拒絶は生じなかった。以上の結果から DTA-1 は明らかな自己免疫を伴わない腫瘍特異的免疫を誘導し、DTA-1 と 4F10 は相乗効果を持つこと、腫瘍接種後早期には Treg が腫瘍局所に浸潤し抗腫瘍 effector 細胞を抑制しているが、DTA-1 は抗腫瘍 effector 細胞を増加させ腫瘍拒絶をもたらすこと、その際 IFN- γ の存在が必須であることが明らかとなった。以上の研究は腫瘍免疫における制御性 T 細胞の役割の解明に貢献し、腫瘍治療に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成18年3月20日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。