慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Allogeneic MHC gene transfer enhances antitumor activity of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without exacerbating graft-versus-host disease
Sub Title	腫瘍内への同種主要組織適合抗原遺伝子導入は、同種造血幹細胞移植による移植片対宿主病を増悪せずに、その抗腫瘍効果を増大する
Author	大橋, 真記
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.4 (2007. 12) ,p.8-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20071202-0008

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Allogeneic MHC gene transfer enhances antitumor activity of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation without exacerbating graft-versus-host disease

（腫瘍内への同種主要組織適合抗原遺伝子導入は、同種造血幹細胞移植による移植片対宿主病を増悪せずに、その抗腫瘍効果を増大する）

大　橋　　真　記

内容の要旨

【緒言】同種主要組織適合抗原遺伝子（MHC）導入は、腫瘍局所に同種MHCを発現して細胞障害性T細胞（CTL）による拒絶反応を誘導することにより、腫瘍局所での宿主免疫細胞による腫瘍抗原の認識を促進して腫瘍特異的CTLを誘導するものである。しかし、ヒト臨床例では、しばしば局所での免疫寛容が成立しており、有効な抗腫瘍免疫反応を誘導することが困難な場合が多い。そこで、本研究では、同種造血幹細胞移植を併用して、ドナー免疫系による抗腫瘍効果を高める免疫遺伝子・細胞複合療法の基礎的開発を行うことを目的とした。

【材料・方法】まず、共通のMHC（H-2d）を有するがマイナー組織適合抗原が異なるDBA/2マウスをドナー、BALB/cマウスをレシピエントとする骨髄移植モデルを確立した。ついで、レシピエントに同系のCT26大腸がん細胞を皮下接種後、同種MHC class Ⅰ抗原であるH-2K^{b}発現プラスミドをリポソームと混合して腫瘍内に直接注入した。

【結果】CT26細胞は*in vivo*での造腫瘍性が強いために、H-2K^{b}遺伝子導入単独の抗腫瘍効果は限られていた。しかし、同種造血幹細胞移植を併用することにより、H-2K^{b}遺伝子導入後の腫瘍の増殖は明らかに抑制された。治療マウスに、移植片対宿主病（GVHD）の増悪は認めなかった。*In vitro*細胞障害活性試験では、H-2K^{b}遺伝子導入群にCT26細胞特異的なCTLが誘導されていることが確認された。さらに、腫瘍が縮小したマウスにCT26細胞を再接種したところ、腫瘍の形成が抑制され、*in vivo*で持続的な抗腫瘍免疫が誘導されていることが明らかとなった。

【考察】本研究の成果として、マウス大腸がんの皮下移植モデルを用いて、同種MHC遺伝子導入と同種造血幹細胞移植の複合療法の有効性と安全性を明らかとした。免疫遺伝子治療と同種造血幹細胞移植の併用療法に関しては、GM-CSF遺伝子導入あるいは単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子/ガンシクロビル系を利用した腫瘍ワクチンを用いた基礎的開発研究が報告されているが、いずれも、naiveマウスでの抗腫瘍免疫効果を、移植マウスにおいても再現できることを示しているのみである。それに対し、我々は、同種MHC遺伝子導入と同種造血幹細胞移植を併用することにより、相乗的抗腫瘍効果が得られることを明確に示した。この同種MHC遺伝子導入は、腫瘍ワクチン療法と異なり、*ex vivo*での複雑な細胞培養・選択過程を必要とせず臨床的簡便性に優れている点も大きい。

【結論】同種MHC遺伝子導入と同種造血幹細胞移植との複合により、移植片対宿主反応を増悪することなく、相乗的抗腫瘍効果が得られることを明らかとした。今後、標準的治療に抵抗性を示す固形がんに対して、本複合療法の臨床応用を目指す。

論文審査の要旨

本研究では、難治性固形がんに対する新たな治療戦略として、同種主要組織適合抗原遺伝子（MHC）導入と同種造血幹細胞移植の複合療法を開発することを目的とした。MHC（H-2^d）一致、マイナー組織適合抗原不一致のマウス骨髄移植モデルを用い、レシピエントに同系のCT26大腸がん細胞を皮下接種後、同種MHC class I抗原であるH-2K^{b}発現プラスミドをリポソームと混合して腫瘍内に直接注入した。同種造血幹細胞移植の併用によりMHC遺伝子導入後の腫瘍増殖は著しく抑制された。一方で、MHC遺伝子導入による移植片対宿主病（GVHD）の増悪は認めなかった。本複合療法は、腫瘍特異的免疫の賦活化により相乗的抗腫瘍効果を誘導することができ、固形がんに対する有望な治療戦略の一つと考えられた。

審査では、まず相乗的抗腫瘍効果の発現メカニズムについて質問があった。二つの同種免疫反応が効果的に絡み合い、腫瘍局所でサイトカイン分泌や細胞遊走が高まり抗原提示が相乗的に促進されると推測されるが、詳細な解析は今後の課題であると回答された。成熟T細胞除去骨髄移植後にも強い抗腫瘍効果が得られた理由については、ドナー骨髄由来T細胞前駆細胞はレシピエント胸腺での分化選択過程で腫瘍に対し寛容になると考えられるため、わずかに残存したドナー由来成熟T細胞が抗腫瘍効果に寄与した可能性があると回答された。腫瘍免疫の標的抗原として腫瘍抗原と臓器特異的マイナー組織適合抗原を実験的に識別することは可能か、との質問には、標的腫瘍細胞のコントロール群として同系マウスの正常大腸粘膜細胞を加えれば可能であると回答された。本研究ではH-2K^{b}発現CT26細胞でマウスを前免疫する系があるが、この場合H-2K^{b}分子と腫瘍抗原のどちらの前免疫効果が優位なのか、との質問には、H-2K^{b}発現プラスミドによる前免疫のみでは十分な抗腫瘍効果が得られなかったため、腫瘍抗原の前免疫効果が優位と推測されるが未検討であると回答された。抗腫瘍効果にドナー由来CD8$^+$ T細胞よりもCD4$^+$ T細胞が強く関与している理由については、細胞傷害性CD4$^+$ T細胞の寄与が考えられると回答されたが、より精密な実験系による確証が必要であるとの指摘を受けた。また、本療法の臨床応用として著者らは簡便性、安全性等より前免疫を行わない場合を想定しているが、前免疫も技術的、倫理的には臨床応用可能であると指摘された。最後に、がん細胞株のマウス皮下移植モデルとヒト臨床ではGVHDの程度が異なる可能性があり、臨床応用のためには慎重な毒性評価が必要であることが強調された。

以上のように、本研究は、抗腫瘍効果のメカニズムの解明や臨床応用のために検討、克服すべき課題を残しているが、固形がんに対する新たな免疫治療戦略の可能性を示した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　小林　紘一
　　病理学　坂元　亨宇　　先端医科学　河上　　裕
微生物学・免疫学　小安　重夫
学力確認担当者：池田　康夫
　審査委員長：坂元　亨宇

試問日：平成19年6月12日