

シンポジウム

抗がん NK, CTL を誘導するアジュバント免疫療法の確立へ向けて

瀬谷 司

北海道大学大学院先端生命科学研究院
大学院医学研究科教授



がんは遺伝子病で宿命的に抗原性をもつ。がんが成立するには抗原性を隠し、宿主の免疫監視を回避する必要がある。従って免疫能を上げる治療法（免疫療法）は理論に合致し長く試みられてきた。しかし、がん抗原（ワクチン）のみの投与では 2.5%程度の患者さんにしかがんの退縮が見られないことがメラノーマなどの症例で検証された（Rosenberg et al., 2004 Nat Med）。抗原は微生物パターン分子（アジュバント）と併用して始めて樹状細胞によって提示される。本講演ではがんに有効なアジュバントの免疫応答を解説し、真に有効な免疫療法の確立へ情報発信することを目指す。

抗原+アジュバント（ペプチドワクチン療法）におけるアジュバント免疫応答とは樹状細胞に抗原とアジュバントを同時刺激して誘導される抗原提示と免疫細胞（エフェクター）の活性化である。最近アジュバントは樹状細胞に発現する Toll-like receptor (TLR) のリガンドであることが判明した。ヒト TLR は 10 種類存在するが、それぞれ異なる微生物成分を認識し、特有のアダプター分子を介して様々な細胞応答を誘起する。この観点から我々は、1. ヒト TLR の抗体を系統的に作成し、TLR の局在、機能を解析し、2. どの TLR が如何なるエフェクター細胞を誘導、活性化するかを査定し、3. 合成アジュバントの抗がん免疫療法の適用性を *in vivo*, *vitro* で検討してきた。以下に成果を列記する。

1. ヒト抗原提示樹状細胞（mDC）、リンパ球様 DC（pDC）の TLR の分布と局在は異なる。抗原提示は mDC の TLR3 か TLR2/4 を活性化すると最も促進する。TLR3 は細胞内 endosome, TLR2/4 は細胞上に発現する。TLR 下流分子として MyD88, TICAM-1 (TRIF) が同定できた。免疫沈降で TICAM-1 には NAP1 と IRF-3 活性化 kinase 群が結合した。
2. ヒト樹状細胞 TLR は TLR サブセットごとに異なったエフェクターを活性化する。TLR2/4 は NF- κ B 依存性のサイトカインを産生せしめ、外来抗原の CTL 誘導に関与する。TLR3 はそれに加えて IL-12, IFN- α/β を誘導し、NK を活性化しうる。抗原提示樹状細胞において、TLR2/4 も TLR3 も cross-priming を誘導する。この TLR 応答は抗がんペプチドの免疫増強に必須である。マウス移植がんのモデルでは TLR アダプター MyD88, TICAM-1 がそれぞれ CTL, NK 活性化を誘導する。これらエフェクター誘導はがんの退縮と連動する。
3. 合成物のなかには TLR2, TLR3 のアゴニストがあり、マウスモデルで期待どおり抗がん活性を発揮した。TLR3 アゴニストは TICAM-1-IRF-3 依存性に IFN 誘導活性を持ち、CTL, NK を誘導した。副作用をクリアすればこれらは免疫アジュバントとして臨床応用が可能であろう。