

「TLRリガンドによる抑制性ミエロイド細胞の機能転換」

研究者名: 志馬 寛明

所属・役職: 北海道大学大学院医学研究科免疫学分野・
特任助教

共同研究者:

9

研究分野

医学系研究領域

研究キーワード

TLRリガンド、ミエロイドサブ
レッサー細胞、腫瘍浸潤マク
ロファージ、抗癌免疫療法

背景・ 目的

腫瘍内には、ミエロイド由来サプレッサー細胞 (myeloid-derived suppressor cells; MDSCs) や、腫瘍浸潤マクロファージなどの免疫抑制的に働くミエロイド系細胞が多数浸潤しており、癌細胞に対する免疫応答を抑制することでその増殖を促進する(図1)。一方、Toll-like receptor (TLR) 3のリガンドであるpoly I:Cを投与すると、非常に強力な抗癌免疫応答を誘導することができる。本研究では、poly I:Cによる抗癌作用の機構を明らかにするため、腫瘍内の免疫細胞の大部分を占めるミエロイド系細胞に着目し、その機能変化と抗癌免疫応答への寄与について検討した。

研究の 成果

癌細胞をマウスの皮下に移植し、腫瘍の形成後にpoly I:Cを腹腔内投与した。その後、腫瘍からミエロイド細胞を単離してその機能を調べたところ、MDSCsおよび腫瘍浸潤マクロファージにおいて、抗癌性に働くサイトカインの発現が誘導されていた。さらに、腫瘍浸潤マクロファージが癌細胞に対して直接的な傷害活性を示すことが分かった。ノックアウトマウスを用いた解析から、その細胞傷害活性の獲得にはTLR3の下流で働くTICAM1アダプター分子が必須であることが分かった。以上の結果から、poly I:Cは、マウス生体内でTLR3-TICAM1経路を介して腫瘍内ミエロイド細胞を活性化させ、抗癌効果を発揮している可能性があると考えられた(図2)。

将来 展望:

従来行われてきた癌ペプチドワクチン療法の成功率が低い原因の一つは、癌患者で出現するMDSCsや腫瘍浸潤マクロファージなどのミエロイド系細胞による免疫抑制であると考えられている。本研究では、TLRリガンドを投与することによって、免疫抑制的に働くミエロイド系細胞の機能を抗癌性へと転換させることが可能であることを示した。本研究で得られた知見を腫瘍に浸潤するミエロイド系細胞をターゲットとした新たな抗癌免疫療法や、TLRリガンドと癌ペプチドワクチンとの併用療法の開発につなげたい。

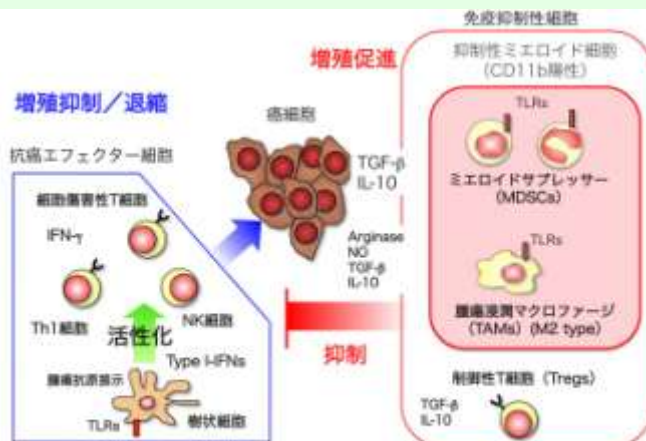


図1 抑制性細胞による抗癌免疫応答の抑制



図2 TLRリガンドによる抑制性ミエロイド細胞の機能転換の可能性