

氏名	頓宮 美樹
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第354号
学位授与年月日	平成23年3月22日
審査委員	主査 教授 本間 良夫 副査 教授 木下 芳一 副査 教授 鈴宮 淳司

## 論文審査の結果の要旨

ある種の抗癌剤は、癌細胞に対する直接効果だけでなく、免疫応答の増強を介した間接効果を誘導できることが知られている。アルキル化剤であるcyclophosphamide (CP)は、免疫応答を抑制する調節性T細胞 (Treg: regulatory T cell) を減少させる。アントラサイクリン系の抗癌剤であるdoxorubicin (DR) は、immunogenic cell death と呼ばれる免疫誘導を伴う細胞死を誘導する。申請者は、担癌マウスモデルを用いて、CPとDRを併用した効果とその作用機序を検討した。BALB/cマウスの両側皮下に同系腫瘍CT-26大腸癌細胞を皮下注射し、10日目に100 mg/kgのCPを腹腔内投与し、12、14、16日目に右側の腫瘍にのみ DR (120 µg) を腫瘍内投与した。その結果、両者を併用した場合、DRを局所投与した腫瘍だけでなくDR非投与側の腫瘍も抑制された。この腫瘍増殖抑制効果は、ヌードマウスでは認められないことからT細胞依存性であると考えられた。癌抗原特異的T細胞を検討したところ、CPとDRの併用により、癌抗原由来ペプチドをMHCクラスI 拘束性に認識し、IFN- $\gamma$ を産生するT細胞が、癌局所リンパ節で増加していた。Real-time PCR法により、CPとDRの併用が腫瘍組織内の免疫細胞に及ぼす影響を検討したところ、CPとDRを併用したマウスのDR非投与側の腫瘍組織では、抗腫瘍性サイトカインであるIFN- $\gamma$ とTNF- $\alpha$ の発現が増強し、TregのマーカであるFoxp3や免疫抑制性サイトカインであるTGF- $\beta$ の発現が低下していた。さらに、DR処理したCT-26細胞による予防ワクチンモデルでは、樹状細胞に eat-me シグナルを伝えるcalreticulin をsiRNAで発現低下させたCT-26をワクチンに用いた場合には、ワクチン効果が減弱した。以上の結果より、CPとDRの投与には併用効果が認められ、担癌生体内に癌特異的T細胞を効率的に誘導することができ、その作用機序の一部に、DRにより癌細胞表面に発現するcalreticulin が関与していることが判明した。