

論 文 内 容 要 旨

題目 Blockade of PD-1/PD-L1 Pathway Enhances the Antigen-Presenting Capacity of Fibrocyte

(PD-1/PD-L1 経路の阻害は線維細胞の抗原提示能を増強する)

著者 Tania Afroj, Atsushi Mitsuhashi, Hirokazu Ogino, Atsuro Saijo, Kenji Otsuka, Hiroto Yoneda, Makoto Tobiume, Na Thi Nguyen, Hisatsugu Goto, Kazuya Koyama, Masamichi Sugimoto, Osamu Kondoh, Hiroshi Nokihara and Yasuhiko Nishioka

令和 3 年発行 The Journal of Immunology に掲載予定

内容要旨

背景:

線維細胞はコラーゲン産出能等の線維芽細胞様の性質を有する単球由来細胞であり、創傷治癒や様々な線維性疾患の進展に寄与することが知られている。また、その腫瘍進展に関連した機能として、近年の報告において線維細胞が血管新生阻害薬治療を受けた腫瘍組織へ集積し、治療耐性化に寄与することが報告されている。一方、様々な固形がんにおいて免疫チェックポイント阻害薬と血管新生阻害薬の併用療法が優れた治療成績を示しているが、その免疫制御における詳細なメカニズムは明らかとなっていない。本研究では、腫瘍微小環境における線維細胞の免疫制御機能に対し、免疫チェックポイント阻害薬が与える影響について検討した。

方法:

ヒトおよびマウス線維細胞をそれぞれ末梢血、肺組織から回収し、共刺激分子および免疫チェックポイント分子の発現量をフローサイトメトリーにより評価した。CD8 陽性 T 細胞への抗原提示を介した増殖誘導能を評価するため、³H-thymidine を用いた混合リンパ球反応試験 (mixed lymphocyte reaction: MLR) を実施した。さらに、抗原提示能について樹状細胞やマクロファージ等の他の抗原提示細胞と比較検討を行った。腫瘍内 fibrocyte における免疫制御能を評価するため、マウス大腸がん細胞株 MC38 皮下移植腫瘍より回収した

様式(8)

fibrocyte においても同様の検討を実施した。

結果:

線維細胞は MLR において CD8 陽性 T 細胞の増殖を促進し、その作用は抗 CD86 抗体、CD54 抗体で阻害されたことから、抗原提示を介して免疫を制御すると考えられた。さらに、線維細胞は免疫チェックポイント分子である PD-L1 を高発現しており、抗 PD-L1 抗体による治療で CD8 陽性 T 細胞の増殖誘導能が亢進した。その他の抗原提示細胞においても同様の検討を行ったが、PD-1/PD-L1 阻害による抗原提示能の増強は線維細胞においてのみ認められた。OT-1Rag^{-/-}マウスより回収した CD8 陽性 T 細胞を用いた、OVA 抗原特異的な MLR においても、OVA 蛋白により刺激された線維細胞は CD8 陽性 T 細胞増殖を誘導しており、その作用が抗 MHC class I 抗体により阻害されたことから、線維細胞は外来抗原のクロスプレゼンテーション能を有すると考えられた。マウス腫瘍組織より回収した線維細胞においても抗原提示能を有し、PD-1/PD-L1 阻害によりその機能が増強されることがわかった。

結論:

本研究により、腫瘍局所へ集積した fibrocyte が抗原提示を介して CD8 陽性 T 細胞の増殖を刺激し、抗腫瘍免疫の増強に働く可能性が示唆され、その活性は PD-1/PD-L1 経路の阻害によりさらに増強されることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1492 号	氏名	Tania Afroj
審査委員	主査 安友康二 副査 松本 満 副査 峯岸克行		

題目 Blockade of PD-1/PD-L1 Pathway Enhances the Antigen-Presenting Capacity of Fibrocytes

(PD-1/PD-L1 経路の阻害は線維細胞の抗原提示能を増強する)

著者 Tania Afroj, Atsushi Mitsuhashi, Hirokazu Ogino, Atsuro Saijo, Kenji Otsuka, Hiroto Yoneda, Makoto Tobiume, Na Thi Nguyen, Hisatsugu Goto, Kazuya Koyama, Masamichi Sugimoto, Osamu Kondoh, Hiroshi Nokihara and Yasuhiko Nishioka

令和3年発行 The Journal of Immunology に掲載予定

(主任教授 西岡安彦)

要旨

線維細胞はコラーゲン産生能を有する単球由来細胞であり、創傷治癒や様々な線維性疾患の進展に関与する細胞と考えられている。また、線維細胞が血管新生阻害薬治療を受けた腫瘍組織へ集積し、治療薬の耐性化に寄与することが報告されている。一方、血管新生阻害薬の併用は免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果を増強することが報告されているが、そのメカニズムは明らかではない。

そこで申請者らは、腫瘍微小環境における線維細胞の免疫制御機能を明らかにするため、ヒト末梢血単核球およびマウス肺組織から誘導した線維細胞を用いて免疫学的解析を行った。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) フローサイトメトリー法による解析から、ヒトおよびマウス線維細胞は、共刺激分子として CD86 を高発現していたが CD80

- 発現は僅かであった。一方で共抑制分子として PD-L1 を高発現していたが PD-L2 発現は認めなかった。
- 2) 混合リンパ球反応 (MLR) では、線維細胞は CD8 陽性 T 細胞の増殖刺激活性を示し、その活性は主に抗 CD86 抗体および抗 CD54 抗体により阻害され、抗 PD-1/PD-L1 抗体の添加で増強した。
 - 3) 線維細胞で認めた抗 PD-L1 抗体添加による MLR の増強は、マクロファージおよび樹状細胞では観察されなかった。
 - 4) OT-1Rag^{-/-}マウスを用いた検討から、線維細胞は抗原特異的な CD8 陽性 T 細胞の増殖刺激活性を示し、その活性は抗 PD-L1 抗体添加により増強した。
 - 5) 卵白アルブミン蛋白質を添加した線維細胞は、MHC クラス I 抗原依存性の OT-1Rag^{-/-}マウス由来 CD8 陽性 T 細胞の増殖刺激活性を示し、cross-presentation 能を有することが示された。
 - 6) 肺がん患者末梢血およびマウス MC38 腫瘍組織から誘導した線維細胞も CD8 陽性 T 細胞に対する増殖刺激活性と、その抗 PD-L1 抗体による増強を示した。

以上より、線維細胞は CD8 陽性 T 細胞に対する抗原提示能を有し、その活性は抗 PD-1/PD-L1 抗体処理により増強したことから、免疫チェックポイント阻害薬による抗腫瘍効果の増強に関与している可能性が示唆された。

本研究は、腫瘍組織における新たな抗原提示細胞としての線維細胞の機能を明らかにしており、抗腫瘍免疫メカニズムの解明と今後のがん免疫療法の開発に資すること大であり、学位授与に値すると判定した。