77 より強力な抗腫瘍キラーT細胞誘導機構の解析----特にcytokineと主要組織適合性抗原(MHC)を中心として

高知医大
前田長正, 相良祐輔

【目的】同意を得たヒト卵巣癌から腫瘍抗原提示細胞を作製し、CTL誘導法を用いて、従来よりも、より強力なキラーT細胞誘導に成功し報告してきた。今回は、このキラーT細胞誘導のための腫瘍抗原提示細胞の役割について、cytokine分泌とMHC発現を中心に解析した。【方法】超音波破碎した自己腫瘍細胞を単球にpulseし、抗原提示細胞(以下p-APC)とした。この系にIFN γ を添加しp-APC-IFN γ とした。細胞障害活性は ^{51}Cr release assayを用いた。1) 各々のAPCを抗原としCTL誘導の有無を比較検討した。2) cold target inhibition testで特異性を検討した。3) Flow cytometryによりMHC発現を検討した。4) 各々のAPCの培養上清中のTNF、IL-1活性を検討した。5) 抗CD3、CD4、CD8 monoclonal 抗体(以下mAb)を用い、キラー細胞のphenotypeを検討した。【成績】1) p-APC-IFN γ で刺激すると、腫瘍細胞に対しp-APCより強いキラー活性が得られた。2) 1) で得られた活性は、coldの自己腫瘍細胞添加により著しく抑制された。3) p-APC-IFN γ は class I、class IIの強い発現を認めた。4) p-APC-IFN γ の培養上清中のTNF、IL-1活性はp-APCに比較し有意に増強した。5) p-APC-IFN γ で得られた活性はCD3、CD4、CD8に対するmAbにより著しく抑制された。【結論】p-APCは、腫瘍細胞と共通抗原を提示し、controlよりもTNF、IL-1分泌も亢進したが、IFN γ 添加によりTNF、IL-1の更に強い分泌増加とclass I、class IIの発現増強を認めた。この系で誘導したEffector細胞には、class I拘束性CD8 $^+$ T細胞及びclass II拘束性CD4 $^+$ T細胞が共存し、従来のclass I拘束性のCTLに比較し、より強力な抗腫瘍活性が得られ、従来にない効果的な免疫療法の開発の可能性が示された。

78 腫瘍抗原としての熱ショック蛋白質(hsp)と宿主免疫応答

札幌医大、同第一病理*¹⁾
高嶋 知、寒河江 悟、佐藤昇志*²⁾、
工藤隆一

【目的】hspは、細胞の癌化で発現増量し、しかもある種の癌では細胞表面にも発現する。つまり腫瘍免疫を成立させるうえで重要な蛋白質であることが判明しつつある。我々はラット胎児由来線維芽細胞WFBを活性型H-rasで形質転換させて得られた線維肉腫W31の細胞表面に発現する#067抗原がheat shock cognate protein 73(hsc73)であることを発見した。そこで今回宿主免疫応答の有無について、ラット線維肉腫W31と同系のT細胞を用いて検討し、さらにヒト癌細胞株を用いてhsc73の存在についても検討した。【方法】BCGでブライムしたラットからCD3(+), CD4(-), CD8(-)T細胞(DNT)を得、W31に対する細胞障害性をCr release assayにより検討した。また、hsc73に特異的な単クローン抗体 NT22を開発することによりヒト卵巣癌細胞株5種を用い、hsc73の細胞表面発現をFACSにより解析した。【成績】DNTはW31に対し細胞障害性を示し、この際hsc73をリガンドとして認識していると考えられた。さらに様々な事実によりDNTが腫瘍細胞表面のhsc73を認識する際には、hsc73と腫瘍細胞由来のペプチドとの複合体を認識している可能性が示唆された。また、FACSによる解析でヒト卵巣癌細胞株にもhsc73が5株中4株に強く発現していることが確認された。【結論】hspがヒト卵巣癌細胞でも発現増量するという事実はhspの腫瘍抗原としての特徴を示唆し、また細胞表面にも発現するという事は腫瘍免疫の標的分子となっている可能性が示唆された。