

ペプチドワクチンによる腫瘍増悪に伴う抗原特異的CD8⁺T細胞のアポトーシスの機構解析

村岡 大輔^{1,3}、西川 博嘉⁵、王 立楠²、前田 優香⁵、
加藤 琢磨⁴、原田 直純^{1,3}、珠玖 洋^{1,2}

三重大学 大学院医学系研究科 がんワクチン治療学¹、三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学²、株式会社イミュノフロンティア³、三重大学 大学院医学系研究科 生体防御医学⁴、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学⁵

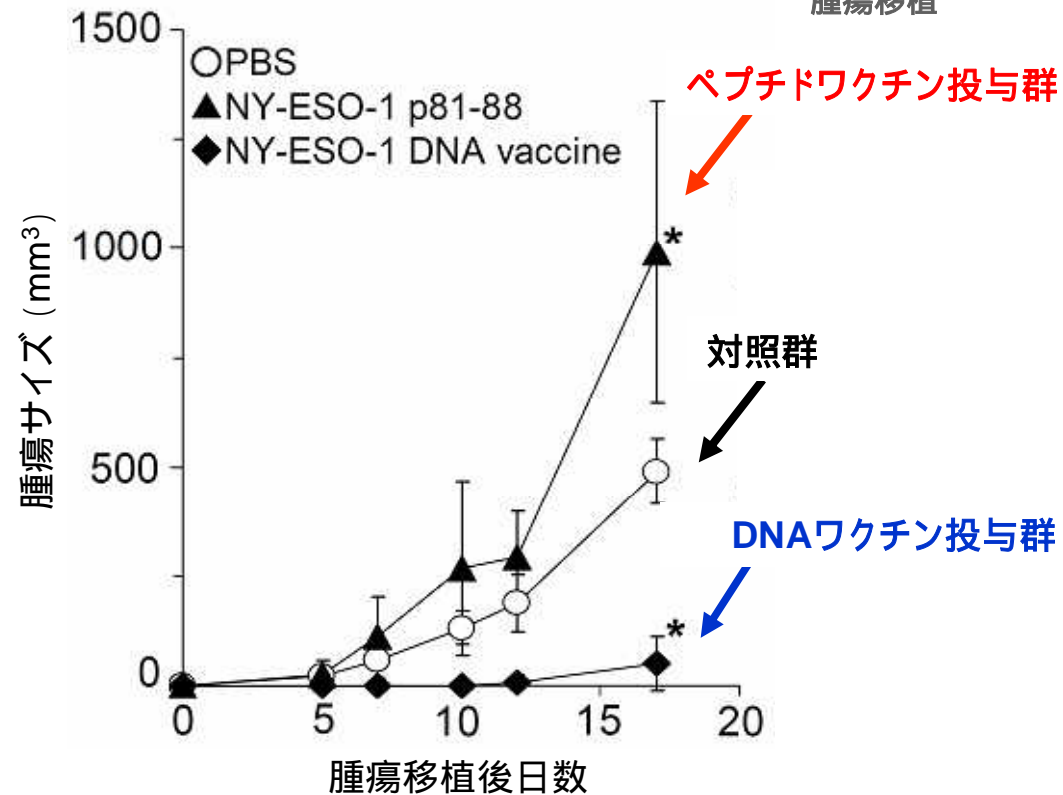
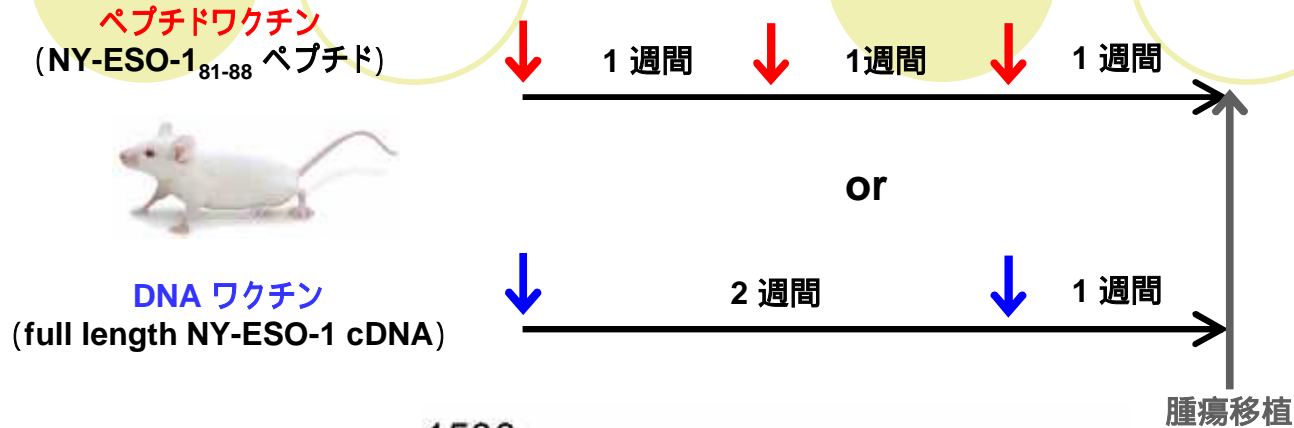
要旨

【目的】 抗腫瘍免疫応答にはCD8⁺T細胞が重要な役割を果たしていると考えられ、CD8⁺細胞傷害性T細胞(CTL)を特異的に活性化することにより癌細胞を駆逐しようとする癌ワクチンの臨床試験が試みられている。しかし、CTLEピトープを用いたペプチドワクチンにおいては、ワクチンによる抗原特異的免疫活性化は観察されるが、十分な臨床効果は得られていないものが多い。一方、マウスを用いた動物実験により、ペプチドワクチンは抗原特異的CTLの活性化のみならず免疫寛容も引き起こす可能性があり、さらには腫瘍増悪をも誘導するという報告がある。ペプチドワクチンが引き起こすこのような現象の詳細な機構は解明されておらず、本研究はそれを明らかにすることを目的として行った。

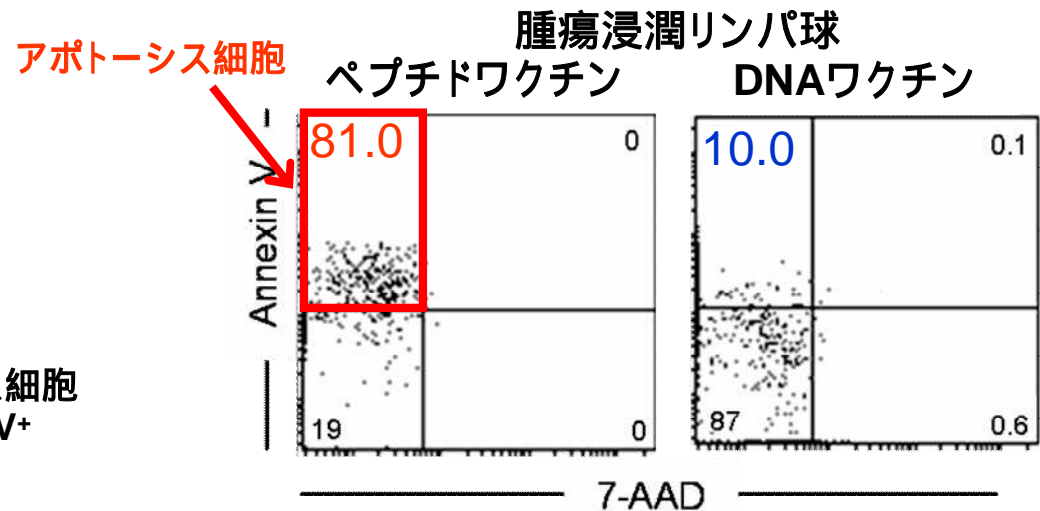
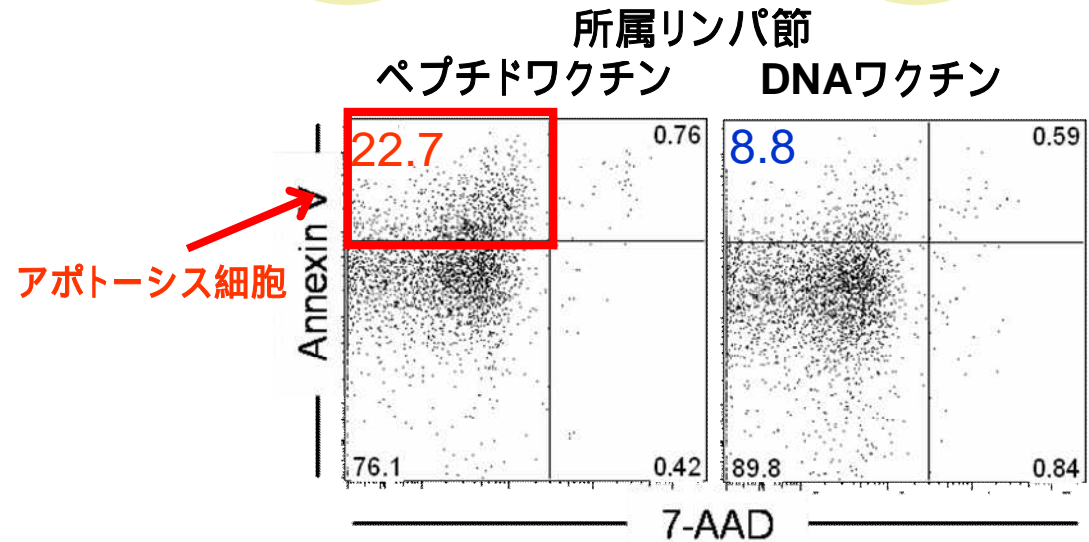
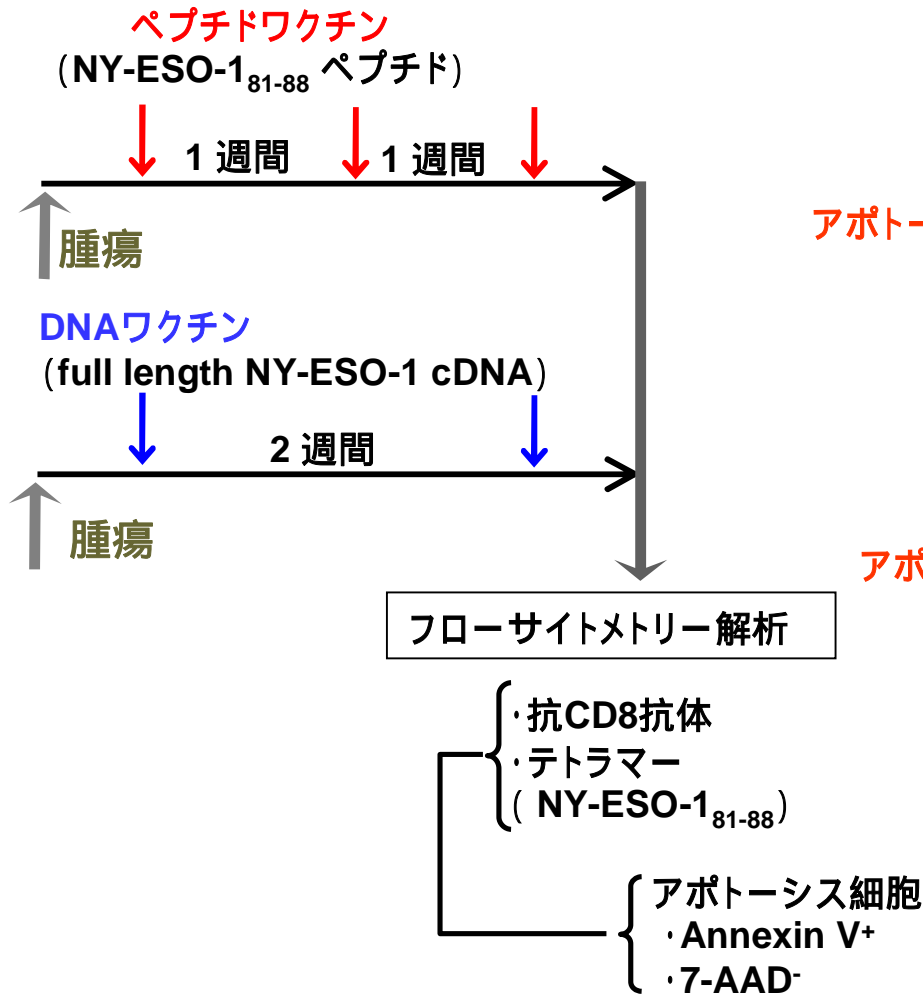
【方法と結果】 NY-ESO-1に対するCTLEピトープを不完全フロイントアジュバントと共にBALB/cマウスに投与し、抗原特異的CD8⁺T細胞におけるCTL機能ならびに抗腫瘍活性について検討した。その結果、対照として使用したDNAワクチン群では著明な抗腫瘍効果が得られたが、ペプチドワクチン群では抗原特異的CTLが誘導されたにもかかわらず、腫瘍の増悪が観察された。このペプチドワクチンによる腫瘍増悪機構の検討を行った結果、ペプチドワクチンにより抗原特異的CTLのPD-1やFas受容体の発現が上昇し、アポトーシスが誘導されていた。特に、腫瘍局所においては80%以上の抗原特異的CTLがアポトーシスに陥っていることがわかった。しかし、TLR9のリガンドであるCpG ODNをアジュバントを使用することにより、抗原特異的CTLにおけるPD-1やFasの発現上昇やアポトーシスが抑制され、強い腫瘍増殖抑制効果が得られた。

【結語】 ある条件下では、ペプチドワクチンにより特異的CTLのアポトーシス更新を伴う腫瘍増悪が起こり得る。これを回避する為にも、適切なアジュバントをペプチドワクチンと組み合わせることが重要であると考えられる。

ペプチドワクチンは腫瘍増殖を促進する



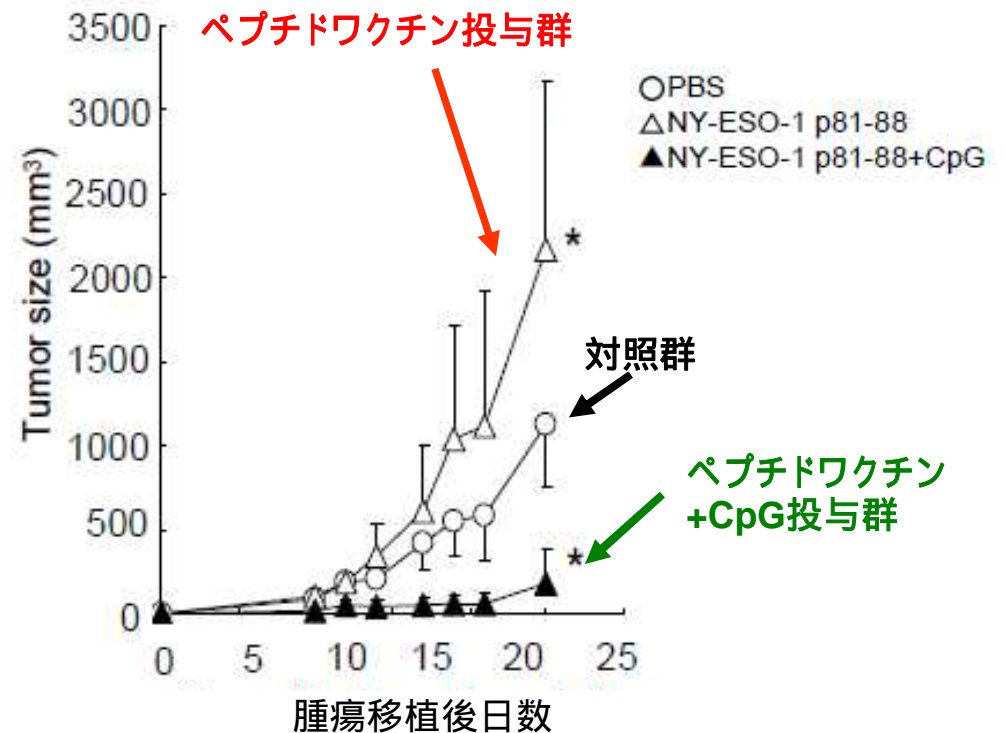
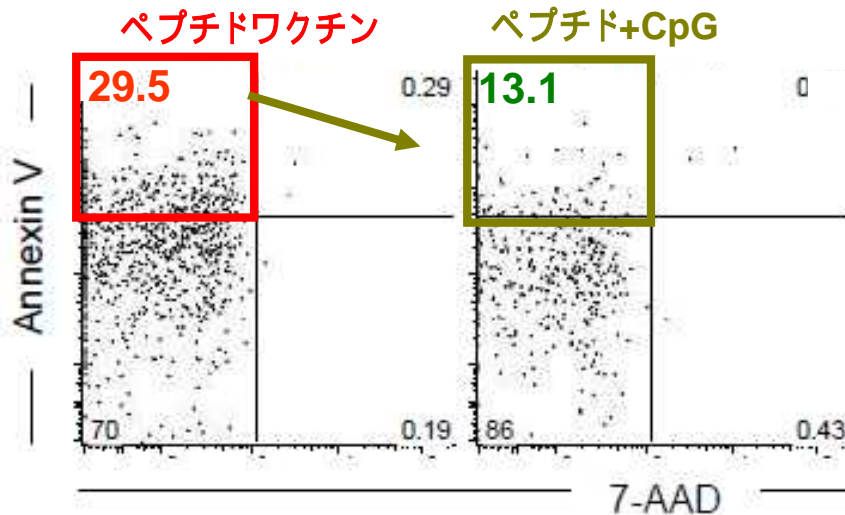
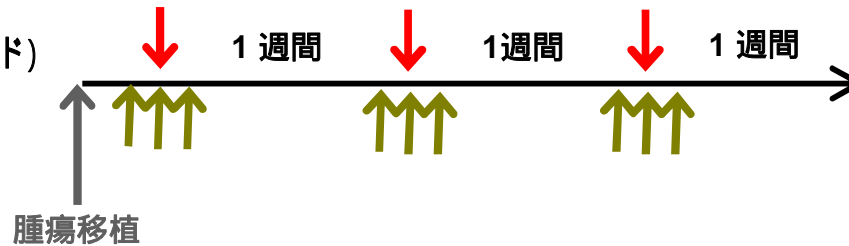
NY-ESO-1₈₁₋₈₈ペプチドワクチンにより、抗原特異的 CD8⁺T細胞はアポトーシスに陥る

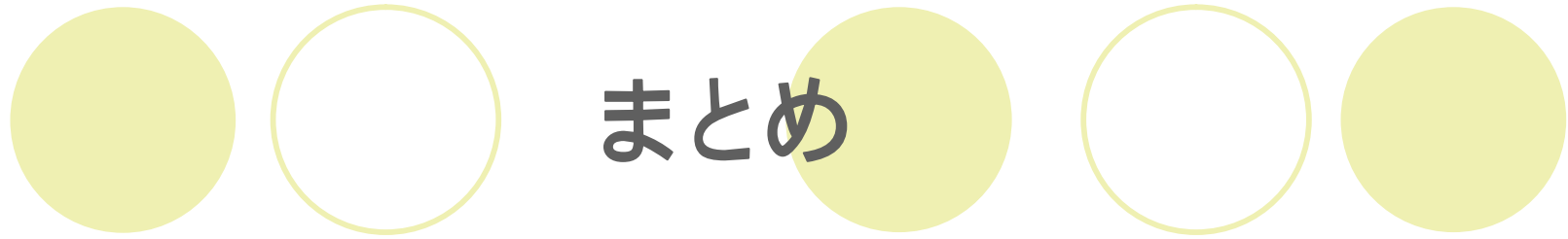


ペプチドワクチンとCpGの併用投与は、アポトーシスを阻害し強力な抗腫瘍効果を誘導する



ペプチドワクチン
(NY-ESO-1₈₁₋₈₈ ペプチド)
± CpG

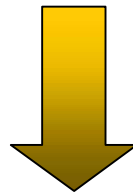




ペプチドワクチンにより:

- 腫瘍増殖が促進される。
- 抗原特異的CD8⁺T細胞のアポトーシスが誘導される。

しかし、CpGをペプチドワクチンと併用することにより、抗原特異的CD8⁺性T細胞上のアポトーシス誘導を阻害でき、強力な抗腫瘍活性が誘導される。



ペプチドワクチンを行う際は適切なアジュバントを用いることが重要であると考えられる。