

□文献紹介□

融合サイトカインによる樹状細胞誘導と抗腫瘍効果

CD8 陽性細胞傷害性 T リンパ球(cytotoxic T lymphocyte:CTL)は特異的腫瘍抗原を認識する重要なエフェクター細胞である。一方で、種々のサイトカインの併用が腫瘍の免疫原性を高め、腫瘍の退縮を引き起こすことが証明されている。免疫応答における、サイトカインの組み合わせの重要性が示され、かつ各サイトカインの相対レベルが重要であることも判明した。異なる薬理学的効果を示す複数の成分を一定に維持することが必要である場合、2つのサイトカインを *in vivo* で併用するのは難しい。この併用における困難を減らす戦略が、サイトカインの融合である。

Galipeau らのグループでは顆粒球単球コロニー刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor:GM-CSF)と IL-21 を融合し、GIFT-21 を作成した。GIFT-21 は *in vivo* で抗腫瘍効果を発揮することが同グループによって確認されているが、詳細なメカニズムは不明であった。今回、Galipeau らは GIFT-21 によって単球を樹状細胞〔GIFT-21 DC(dendritic cell)〕に誘導した結果、CTL による細胞傷害性応答を引き起こすことを証明した。

融合サイトカインである GIFT-21 は、GM-CSF の cDNA3 末端の 30 塩基をストップコドンの削除目的に除去し、チロシンを介して IL-21 の cDNA5 末端を結合させた融合サイトカインである。GIFT-21 をマウス単球と共に共培養すると、樹状突起を伸張し、胞

体にマクロフィージサイトソシス小胞を有する樹状細胞(GIFT-21 DCs)に変化し、この細胞は Gr-1⁺CD45R⁺MHC I^{high}CD80/86⁺CCR7⁺ のユニークな形質を有していた。GIFT-21 DCs は CCL2, IL-6, TNF- α , IFN- α といった炎症性サイトカインを分泌し、卵白アルブミンを抗原とした APC assay においては MHC I を介した免疫応答を誘導していることが確認された。*In vivo* では、メラノーマ細胞を移植したマウスに GIFT-21 DCs を投与すると、有意に生存期間を延長した。GIFT-21 DCs を投与した群の腫瘍細胞には多数の CTL が浸潤しており、CCR2, CD8, β_2 ミクログロブリンのノックアウトマウスでは、それぞれ GIFT-21 DCs の抗腫瘍効果が消失することから、GIFT-21 DCs は腫瘍への CTL の浸潤を誘導することが証明された。GIFT-21 はヒト単球にも作用し、マウス単球でも示された CCL2 や IL-6 の産生させるため、臨床応用が期待される。

Williams P, et al: A dendritic cell population generated by a fusion of GM-CSF and IL-21 induces tumor-antigen-specific immunity. *J Immunol* **185**:7358-7366, 2010

(慶應義塾大学 大内 健嗣)