

文献紹介

悪性黒色腫は炎症によって誘導される可逆的脱分化を介し T 細胞免疫療法に抵抗性を示す

MART-1 や gp100 などのメラノサイト抗原に特異的な T 細胞受容体 (T-cell receptor: TCR) を強制発現させた細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) を投与する養子免疫療法 (adoptive cell transfer: ACT) に大量化学療法と IL-2 を併用した T 細胞免疫療法は転移性悪性黒色腫に対し、良好な奏効率が得られているが、再発することも少なくない。筆者らは、マウスに gp100 に対する T 細胞免疫療法を導入し、ヒト同様に腫瘍の退縮・寛解・再発を再現する実験系の構築に成功した。そしてこの系を用いて、T 細胞免疫療法に対し悪性黒色腫がどのように耐性を獲得するか研究した。

再発した悪性黒色腫では、gp100 の発現が減少し、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカインが高発現していた。病理組織像では、CTL に加え、著明な CD11b 陽性細胞の浸潤を認めた。

続いて筆者らは、再発巣から gp100 をほとんど発現しない細胞株 (HCmel3-R3 細胞) を樹立し、2 次移植した。驚くべきことに gp100 の発現は回復し、T 細胞免疫療法が再び奏効した。悪性黒色腫の gp100 の発現は微小環境の影響を受けることが示唆された。

そこで、HCmel3-R3 細胞に再発巣で発現が上昇した TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 を加え、gp100 の発現が変化するか観察した。すると、TNF- α 存在下においてのみ、gp100 の発現が低下し、未分化マーカーである NGFR の発現が上昇した。また NGFR を高発現する悪性黒色腫分画を分取し、TNF- α がない条件下で培養すると NGFR の発現は低下し、gp100 の発現が上昇した。マウスだけでなく、複数のヒト悪性黒色腫細胞株でも同様の可塑性が確認された。

以上より、TNF- α は悪性黒色腫の分化表現型と脱分化表現型を切り替える重要な因子であり、悪性黒色腫は炎症によって誘導される TNF- α による可逆的脱分化を介し T 細胞免疫療法に抵抗性を示すことが実証された。

Landsberg J, et al: Melanomas resist T-cell therapy through inflammation-induced reversible dedifferentiation: Nature **490**: 412-416, 2012

(慶應義塾大学 福田桂太郎)