

学位論文抄録

アポトーシス細胞腫瘍ワクチンおよび腫瘍化学療法における
S19リボソームタンパク質二量体の役割
(Role of the ribosomal protein S19 dimer in apoptotic cell tumor vaccine
and in tumor chemotherapy)

谷口啓介

熊本大学大学院医学教育部博士課程病態制御学専攻分子病理学

指導教員

山本 哲郎 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子病理学

学位論文抄録

[目的] アポトーシス細胞から放出される S19 リボソームタンパク質 (RP S19) 二量体およびオリゴマー (以下二量体) は、単球/マクロファージ/樹状細胞の C5a 受容体に結合し、これらの細胞を局所へ動員してアポトーシス細胞の貪食処理を促す。更に、これらの貪食細胞は、アポトーシス細胞に由来する抗原を T 細胞に提示する。本研究では、RP S19 二量体を介したこの現象が抗癌剤で誘導したアポトーシス細胞を用いた腫瘍ワクチンや全身性化学療法における獲得免疫系の反応に関与していることを明らかにする事を目的とした。抗癌剤は、*cis*-diamminedichloroplatinum (II) (*cis*-DDP) を用いた。

[方法] マウス同系腫瘍移植モデルを用いて解析した。

[結果] *cis*-DDP は、BALB/c マウス由来の Colon-26 細胞を効率良くアポトーシスに導いた。*cis*-DDP 処置 Colon-26 にて同系マウスを免疫し、その後、Colon-26 生細胞を移植した時、多くのマウスでは腫瘍が排除された。*cis*-DDP 処置細胞の接種部位では F4/80 や DEC-205 に陽性のマクロファージ/樹状細胞の顕著な浸潤が認められた。腫瘍排除マウスの脾細胞は Colon-26 に特異的な傷害活性を示した。*cis*-DDP 処置 Colon-26 の培養上清からは、RP S19 二量体が検出された。RP S19 の機能的な二量体化に耐性の Gln137Asn-RP S19 変異体を高発現する変異 Colon-26 を *cis*-DDP 処置して用い、更に anti-RP S19 rabbit IgG を共存させて同様な実験を行ったところ腫瘍ワクチン効果は有意に減弱した。

また、Colon-26 担癌マウスに低用量 *cis*-DDP を静脈内投与した時、正常マウスでは腫瘍排除が認められたが、免疫不全マウスでは認められなかった。腫瘍排除例では Colon-26 の再移植を拒絶し、回収した脾細胞は Colon-26 に対する傷害活性が高まっていた。*cis*-DDP 投与後の腫瘍では、high-mobility-group box 1 (HMGB1) の核から細胞質への移行が認められた。また、単球増多マウスでは、低用量 *cis*-DDP での化学療法の効果が増強した。

[考察] *cis*-DDP 処置アポトーシス細胞は腫瘍ワクチン効果を示すこと、その応答免疫獲得において、RP S19 二量体が重要な働きをする事が示された。また、*cis*-DDP 全身性癌化学療法の治療効果における獲得免疫系の重要性が示され、腫瘍細胞由来の HMGB1 が抗原提示細胞活性化のためのアジュバントシグナルとして機能した可能性が考えられた。これらを総合すると、*cis*-DDP 化学療法過程では腫瘍細胞がアポトーシスに導かれ、その細胞から放出される RP S19 二量体が、抗原提示細胞上の C5a 受容体に作用し、アポトーシス細胞の貪食処理と、それに基づく細胞傷害性 T 細胞の誘導に参画している可能性が考えられた。

[結論] *cis*-DDP 処置アポトーシス細胞から放出される RP S19 二量体が、アポトーシス細胞腫瘍ワクチンの効果に重要な役割を果たしている事が示された。また、*cis*-DDP 癌化学療法の治療効果に獲得免疫系が関与している事が示された。