

# TLR7 Ligand Augments GM-CSF-Initiated Antitumor Immunity through Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells

成澤, 慈

<https://hdl.handle.net/2324/1470525>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名：成澤 慈

論文題名：

**TLR7 Ligand Augments GM-CSF-Initiated Antitumor Immunity through Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells**

(TLR7 リガンドは GM-CSF 誘導性抗腫瘍免疫を形質細胞様樹状細胞の活性化により増強する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 遺伝子導入腫瘍ワクチン (GVAX) 療法は、第 I 相、第 II 相臨床試験でその安全性と有効性が示されてきた腫瘍ワクチン療法である。患者体内に接種された GVAX は、樹状細胞を活性化し、活性化樹状細胞が T 細胞をプライミングする結果、腫瘍抗原特異的 T 細胞が活性化され、抗腫瘍免疫が誘導されると考えられている。しかし GVAX 療法の治療効果は限定的であり、治療効果の改善が課題となっている。本研究において、我々は、GVAX 療法の治療効果向上のために、GM-CSF 遺伝子導入腫瘍細胞感作樹状細胞 (GM-DC) による腫瘍抗原特異的 T 細胞プライミング過程に着目し、GM-DC における網羅的遺伝子解析によりこれまで知られていない重要分子の同定を試みた。まず、マウス肺癌細胞株 LLC 細胞を用いた腫瘍形成試験モデルにおいて、GM-CSF 遺伝子を導入した LLC/SeV/GM 細胞は、対照群と比較し、顕著に腫瘍形成を抑制することを示した。同様の系で、腫瘍所属リンパ節遊走 GM-DC を分離し、DNA マイクロアレイ法によってコントロール樹状細胞と遺伝子発現パターンを比較解析した結果、GM-DC では形質細胞様樹状細胞に優位に発現することが知られている I 型インターフェロン誘導関連因子の発現が顕著に増強していた。LLC 細胞担癌マウスにおいて、TLR7 リガンドである Imiquimod を併用した GVAX 療法を施行した際、Imiquimod 併用群は GVAX 単独群や Imiquimod 単独群に対して有意な抗腫瘍効果の増強を示した。Imiquimod 併用群の腫瘍所属リンパ節では、形質細胞様樹状細胞の抗腫瘍免疫に関与する CD86、CD9、Siglec-H を発現する細胞が増加した一方、CD4、CD25 および FoxP3 三重陽性制御性 T 細胞の割合が減少していた。本研究結果から、Imiquimod は、I 型インターフェロンの産生を伴った T 細胞プライミングの正の制御因子である形質細胞様樹状細胞を活性化させ、GVAX 単独療法の抗腫瘍効果を増強することが明らかとなり、Imiquimod 併用 GVAX 療法の臨床展開の可能性が示唆された。