

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007 -2008
 課題番号：19790913
 研究課題名（和文） IL-23 による Th1/Th17 活性化機構を用いた癌特異的樹状細胞ワクチンの開発
 研究課題名（英文） Development for DC Vaccine using Th1/Th17 axis by IL-23
 研究代表者
 氏名（アルファベット）佐藤 まりも（Marimo Sato）
 所属機関・所属部局名・職名 東京大学・医科学研究所・助教
 研究者番号 50401253

研究成果の概要：

本応募研究課題では、成熟化樹状細胞(dendritic cell: DC)からの産生される IL-23 の抗腫瘍免疫応答の誘導における機能的役割、とりわけ、IL-23 で活性化される Th1 および Th17 の抗腫瘍免疫応答における役割を明らかにすることに焦点を絞り、IL-23 を高産生する OK-432 および PGE₂ 成熟化 DC と、IL-23 遺伝子導入 DC を作製し、この 2 つの IL-23 産生 DC を用いて研究を進めた。そして、その腫瘍免疫における有用性を明らかにし、最終的には IL-23 産生 DC を用いた癌特異的 DC ワクチンを臨床試験へトランスレーショナルを目的としたいと考えている。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：外科学一般

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：IL-23、樹状細胞、癌ワクチン、Th1、Th17

1. 研究開始当初の背景

DC は、生体内で自然免疫応答と獲得免疫応答の両者を制御できる、免疫系においてもっとも強力な抗原提示細胞である。疫学が関与する疾患である癌の治療において、この DC に分子生物学的な操作を施し、その機能を最大限に利用する DC ワクチンがさまざまなアプローチによって試みられている。DC ワクチンは、その有効性が示唆される一方で、治療法の特徴と問題点が明らかになってきているのが現状である。そのため、腫瘍免疫における DC 機能に関する基礎的研究は、より効果的な DC ワクチンの開発に非常に

重要である。

2. 研究の目的

成熟化 DC からの産生される IL-23 の抗腫瘍免疫応答の誘導における機能的役割、とりわけ、IL-23 で活性化される Th1 および Th17 の抗腫瘍免疫応答における役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

IL-23 を高産生する OK-432 および PGE₂ 成熟化 DC と、IL-23 遺伝子導入 DC を作製し、この 2 つの IL-23 産生 DC を用いて、IL-23 で活性化される Th1 および Th17 の抗腫瘍免疫応答における役割について検討した

4 . 研究成果

樹状細胞 (dendritic cell: DC) は、生体内で自然免疫応答と獲得免疫応答の両者を制御できる、免疫系においてもっとも強力な抗原提示細胞である。免疫系が関与する疾患である癌の治療において、この DC に分子生物学的な操作を施し、その機能を最大限に利用する DC ワクチンがさまざまなアプローチによって試みられている。

本研究課題では、成熟 DC から産生される IL-23 の抗腫瘍免疫誘導における機能的役割、とりわけ、IL-23 で活性化される Th1 および Th17 の抗腫瘍免疫における役割を解明することに焦点を絞り、IL-23 を高産生する OK-432+PGE₂ 成熟 DC を用いて、新しい DC ワクチンの開発に向けた基礎的研究を進めた。IL-23 は、メモリー型 CD4⁺T 細胞 (Th1) から産生される IFN- γ を増強することにより、癌特異的 CTL の活性化と NK および NKT 細胞を活性化することで強力な抗腫瘍効果を誘導する (Kaiga T, Sato M et al, J Immunol., 2007)。よって、高い IL-23 産生能を持つ DC ワクチンは、DC のアジュバントとしての高い機能に加え、IL-23 によるメモリー型 Th1 細胞の誘導および維持の増強の可能性が考えられ、それらに伴う全身的な癌特異的 CTL の活性化が可能であると考えられる。IL-23 高産生 DC が、メモリー T 細胞およびエフェクター T 細胞の活性化および増殖促進に有用であるかについて検討した結果、Th1 のみならず炎症誘導作用が強い IL-17 を産生する Th17 と呼ばれる細胞集団を特異的に活性化できることが明らかとなった。今後、Th 細胞の分化に与える IL-23 の影響をより詳しく検討することにより、OK-432+PGE₂ 成熟 DC が、IL-23 による免疫応答の増強を標的とした新たな癌免疫療法の戦略の一つとなる可能性を示していきたい。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

- 1 . Testuya Saito, Takuya Takayama, Tadashi Osaki, Shigenori Nagai, Toshihiro Suzuki, Marimo Sato, Hiroyuki Kuwano and Hideaki Tahara, Combined mobilization and

stimulation of tumor-infiltrating dendritic cells and natural killer cells with Flt3 ligand and IL-18 in vivo induces systemic anti-tumor immunity., *Cancer Sci.*, 99:2028-36, 2008

- 2 . Teruo Kaiga, Marimo Sato, Hide Kaneda, Yoichiro Iwakura, Tadatoshi Takayamam, and Hideaki Tahara, Systemic Administration of IL-23 Induces Potent Anti-tumor Immunity Primarily Mediated through Th1-type Response in Association with the Endogenously Expressed IL-12., *J Immunol*, 178 : 7571-7580, 2007.

- 3 . Hide Kaneda, Marimo Sato, Teruo Kaiga, Yoko Nango, Takeshi Kusafuka, and Hideaki Tahara, Potent anti-tumor effects of combination therapy using Interleukin-23 and α -galactosylceramide., *J. Nihon Univ. Med. Ass.*, 66:60-69, 2007

[学会発表](計 6 件)

- 1 . Marimo Sato, Hide Kaneda, Teruo Kaiga and Hideaki Tahara
Systemic administration of IL-23 induces potent anti-tumor immunity primarily mediated through Th1-type response in association with the endogenously expressed IL-12., 99th Annual Meeting of AACR, Apr. 2008, San Diego.

- 2 . Marimo Sato, Hide Kaneda, Kimiyasu Yoneyama, Hideaki Tahara
Systemic administration of IL-23 induces potent anti-tumor immunity primarily mediated through Th1-type response., An AACR International Conference, Advances in Cancer Research: From the Laboratory to the Clinic, Feb. 2008, Jordan.

- 3 . Hideaki Tahara, Hide Kaneda, Teruo Kaiga and Marimo Sato
Potent anti-tumor immunity and both Th1 and Th17 promotion associated with IL-23 administration, 第 37 回日本免疫学会学術総会、2007 年 11 月、東京

- 4 . Marimo Sato, Hide Kaneda, Kunimitsu Komatsu, Teruo Kaiga and Hideaki Tahara
Th1 and Th17 in IL-23 induced anti-tumor immune responses, 第 37 回日本免疫学会学術総会、2007 年 11 月、東京

5. 金田英秀、佐藤まりも、海賀照夫、田原秀晃, IL-23 の全身投与による Th1 および Th17 誘導を介した抗腫瘍効果, 第 11 回基盤的癌免疫研究会総会、2007 年 7 月、東京

6. Hide Kaneda, Marimo Sato, Hideaki Tahara, Potent anti-tumor effects of combination therapy using Interleukin-23 and α -galactosylceramide., 98th Annual Meeting of AACR, Apr. 2007, Los Angles.

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐藤まりも (Marimo Sato)

東京大学・医科学研究所・助教

50401253

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし