

論 文 要 旨

The immunomodulatory-drug, lenalidomide, sustains and enhances interferon- α production by human plasmacytoid dendritic cells

(免疫調節薬であるレナリドミドは、ヒト形質細胞性樹状細胞からのインターフェロン α の産生量を維持し、増加させる)

関西医科大学内科学第一講座
(指導：野村 昌作教授)

木 畑 佳 代 子

【研究目的】

現在リンパ系腫瘍を含む多くの悪性腫瘍の治療において、PD-1 阻害薬や抗 CTLA-4 抗体が使用されるようになり、T 細胞免疫の修飾機構や免疫寛容などにおいては、癌治療の実臨床においても研究が進められてきている。

多発骨髄腫に対する導入療法はボルテゾミブ、レナリドミド (LEN)、サリドマイドなどの新規薬剤を含めた多剤併用療法が主流であるが、その中でも LEN はサリドマイドの誘導体で、免疫調節薬 (IMiDs) に分類され、IMiDs はサイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞への増殖抑制作用などを持っているが、特に LEN は、骨髄腫瘍細胞へのアポトーシスを誘導する殺腫瘍作用、免疫細胞に働きかけ、免疫を賦活させる免疫調節作用とを併せ持つ。制御性 T 細胞の抑制や ADCC 活性増強作用が示されているが、その作用機序としては、樹状細胞などの免疫細胞が活性化されたことにより NK 細胞および T 細胞が活性化されたことによるとされている。しかしながら、その免疫調節性影響の基礎をなしている細胞分子レベルでのメカニズムは、不明なままである。特にヒト樹状細胞での作用機序に関しては不明な点が多い。そこで、LEN のヒト樹状細胞に対する作用を解明するために、本研究を行った。

【研究方法】

健常者の末梢血から比重遠心法を用いて PBMC 層を回収し、その後抗ヒト CD3・CD14・CD19・CD56 マウス精製抗体および二次抗体として磁気ビーズを用いマグネティックビーズ法で CD4 陽性、リネージネガティブな細胞集団をエンリッチする。そのエンリッチした細胞を蛍光抗体で染色し、フローサイトメトリーで、リネージネガティブ、HLA-DR ポジティブな樹状細胞分画から、その後 CD11c ネガティブな pDC を採取する。CpG-DNA を刺激物質として、in vitro で培養する。その際に、LEN と、ボルテゾミブを様々な dose に振り分け同時に添加し、ELISA 法で細胞上清における I 型 IFN の量を測定し、ボルテゾミドと比較し、LEN 投与 +/- で産生が増加、または抑制されるか解析する。

【結果】

ボルテゾミブは pDCs を死滅させたが、0.1-3 μ M の LEN は pDC を保持し CD86 発現に影響を及ぼさなかった。ボルテゾミブは pDC からの IFN- α 産生を抑制したが、CpG-ODN 2216 で刺激した場合、0.1- 3 μ M の LEN は pDC からの IFN- α 産生を抑えなかった。そして低濃度の CpG-ODN(0.1 μ M で刺激すると、pDCs からの IFN- α 産生を増加させた。

【考察】

LEN が pDCs からの IFN- α 産生を潜在的に強化することができることを証明した。これはボルテゾミブ治療と比較して LEN で MM の治療を行っている間、帯状疱疹ウイルス感染の発症率が低いことの証明になりうる。