

# がん治療における 樹状細胞とは

泉 謙道

Takamichi IZUMI

東京大学医学部附属病院免疫細胞治療学講座

垣見和宏

Kazuhiro KAKIMI

東京大学医学部附属病院免疫細胞治療学講座 特任教授

## はじめに

免疫チェックポイント阻害剤による抗腫瘍効果を目の当たりにして、生体には腫瘍に対する免疫応答が存在し、その制御はがん治療に非常に重要であることは疑う余地がなくなった。腫瘍に対する免疫応答はダイナミックなプロセスであり、腫瘍細胞から放出された抗原を取り込んだ抗原提示細胞(antigen presenting cell : APC)が、リンパ節へ移動してリンパ節内のAPCへ抗原を受け渡し、あるいは直接T細胞に抗原を提示して、抗原特異的なT細胞を活性化させる(プライミング) (図 1)。活性化したT細胞が腫瘍組織へ浸潤し、腫瘍抗原を発現する腫瘍細胞を認識して攻撃する<sup>1)</sup>。プロフェッショナルAPCである樹状細胞(dendritic cell : DC)は、腫瘍からリンパ節へ抗原を運んでT細胞を活性化するのみならず、腫瘍局所においてT細胞を再活性化し(リプライミング)、抗腫瘍作用を維持する役割を担っている<sup>2,3)</sup>。免疫療法に限らず、さまざまながん治療において、腫瘍内のDCの存在が非常に重要である。そこで、本稿では腫瘍免疫におけるDC、特にCD103<sup>+</sup>(マウス)/CD141<sup>+</sup>(ヒト)cDC1の重要性について最新の知見を紹介したい。

## DC サブセット

DCには発現分子、生体内分布、および機能が異なるサブセットが存在し、多様な免疫反応の制御を可能にしている。単球、マクロファージとDCサブセットの分類は、表面形質マーカーだけでは困難であったが、発生学的な考察を踏まえて最近整理された。たとえば、皮膚に存在するランゲルハンス細胞は樹状細胞の代表のように

考えられてきたが、新しい分類ではマクロファージとして分類される。優れた総説があるので参照されたい<sup>4)</sup>。DCは、conventional (cDC) とplasmacytoid (pDC) の2つに大別される。pDCはTLR7 およびTLR9を発現し、一本鎖ウイルスRNAおよびDNAに反応してI型インターフェロン(interferon : IFN)を産生する。また、主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex : MHC)クラスIIおよび共刺激分子を発現しており、抗原提示細胞として作用すると考えられている。cDCはさらに2つの主要な系統へ分類される。cDC1(マウスにおいてCD103、ヒトではCD141を発現)への分化にはIRF8、BATF3、およびID2の転写因子を必要とし、ケモカイン受容体XCR1を発現する。また、外因性抗原をMHCクラスI分子上にクロスプレゼンテーションする能力を有し、CD8<sup>+</sup>T細胞を活性化する。これに対し、cDC2への分化はIRF4 およびZEB2に依存し、CD172a(SIRP $\alpha$ )を発現し、MHCクラスII抗原提示によりCD4<sup>+</sup>T細胞を活性化する。

## 抗腫瘍免疫応答の主役は CD103<sup>+</sup>cDC1

抗原の取り込みは、腫瘍内のマクロファージや単球などの貪食細胞にも観察される。しかしながら腫瘍抗原を取り込んだ後、CCR7依存的にリンパ節へ遊走し、クロスプレゼンテーションによってナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞を活性化させる(クロスプライミング)能力をもつのはCD103<sup>+</sup>cDC1である。抗CD137抗体/抗PD-1抗体療法においても、また、BRAF阻害剤と抗PD-L1抗体の併用療法においても、CD103<sup>+</sup>cDC1