

B Cells Promote Tumor Immunity against B16F10 Melanoma

メタデータ	言語: en 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/43542

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文の内容要旨

主論文題名

B Cells Promote Tumor Immunity against B16F10 Melanoma

The American Journal of Pathology 第184巻第11号 3120頁～3129頁 平成26年11月掲載

専攻部門 循環医科学専攻血管新生・結合組織代謝学

氏 名 小林 忠弘

(主任教員 竹原和彦教授)

B細胞はこれまで主に抗体産生細胞としての側面から研究が進められてきたが、近年になりサイトカイン産生や抗原提示に関しても重要な役割を果たしていることが示されている。マウスのメラノーマモデルを使用した研究においては、先天的にB細胞を欠損している μ MTマウスでは腫瘍免疫が亢進しているのに対し、野生型マウスを抗CD20モノクローナル抗体で処理し後天的にB細胞を除去すると腫瘍免疫が低下することが知られている。このように、腫瘍免疫におけるB細胞の役割については一定した見解が得られていない。

B-cell linker protein (BLNK)はB細胞に特異的に発現しているアダプター分子であり、BLNK欠損マウスではB細胞の分化およびIL-10産生能が障害されている。IL-10は様々な免疫反応に対して抑制的に働くと考えられ、BLNK欠損マウスでは接触過敏反応や実験的自己免疫性脳脊髄炎が増悪することが知られている。今回、このBLNK欠損マウスを用いて、腫瘍免疫におけるB細胞の役割を検討した。

マウスの側腹部に悪性黒色腫の細胞株であるB16F10細胞を 2×10^6 個皮下注射し腫瘍の増生を評価したところ、11日目以降よりBLNK欠損マウスにおける腫瘍のサイズは野生型マウスよりも有意に増大し、生存期間は有意に短縮した。

脾臓における全リンパ球数はBLNK欠損マウスで $(40.1 \pm 4.8) \times 10^6$ 個、野生型マウスで $(124 \pm 12.8) \times 10^6$ 個 ($P < 0.001$)とBLNK欠損マウスで著明に減少していたが、リンパ節における全リンパ球数はBLNK欠損マウスで $(20.9 \pm 1.9) \times 10^5$ 個、野生型マウスで $(21.4 \pm 1.4) \times 10^5$ 個 ($P = 0.848$)であり、有意差を認めなかった。組織学的検討では、BLNK欠損マウスの脾臓およびリンパ節におけるリンパ濾胞のサイズは小さく、リンパ濾胞の数も減少していた。フローサイトメトリーで検討したところ、BLNK欠損マウスにおける脾臓及びリンパ節のB220⁺B細胞の絶対数は野生型マウスに比べ80%程度減少していた。BLNK欠損マウスの脾臓におけるCD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺制御性T細胞、CD3⁺NK1.1⁺NK細胞に関しては、脾臓における全リンパ球数が減少していたことと相関しており、いずれの絶対数も減少していた。それに対してリンパ節におけるCD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺制御性T細胞に関しては、いずれもその割合および絶対数が増加していた。

腫瘍を免疫組織化学的に検討したところ、BLNK欠損マウスでは腫瘍に浸潤しているB220⁺B細胞、CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞の数が減少していた。なお、FoxP3⁺制御性T細胞の数に有意差は認めなかった。

B細胞の移入によりBLNK欠損マウスにおける腫瘍免疫に変化がみられるかを確認した。野生型マウスの脾臓からB細胞を分離し、B16F10細胞を皮下注射する24時間前のBLNK欠損マウスに 1×10^7 個のB細胞を移入した。B細胞を移入したBLNK欠損マウスでは、腫瘍の増生が野生型マウスと比べ遜色ないほどにまで改善し、生存期間においては延長傾向がみられた。免疫組織化学的に検討したところ、B細胞を移入したBLNK欠損マウスでは腫瘍に浸潤しているB220⁺B細胞、CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞の数がB細胞を移入していないBLNK欠損マウスに比べて有意に増加していた。腫瘍局所に浸潤しているリンパ球をフローサイトメトリーで解析したところ、BLNK欠損マウスではCD4⁺T細胞におけるIFN- γ の産生とCD8⁺T細胞におけるIFN- γ およびTNF- α の産生が野生型マウスに比べて低下していたが、野生型マウスのB細胞を移入することによりこれらの産生が改善していた。

BLNK欠損マウスではB細胞におけるIL-10産生能が障害されているにも関わらず、腫瘍免疫が低下していた。リンパ節におけるT細胞の絶対数は増加していたが、腫瘍局所に浸潤しているT細胞の絶対数は減少していた。野生型マウス由来のB細胞を移入することにより、腫瘍局所に浸潤しているT細胞の絶対数が増加するとともにTh1系サイトカインの産生能が上昇し、B16F10細胞に対する腫瘍免疫が改善したものと思われた。

今回の我々の結果から、B細胞はT細胞の腫瘍局所への浸潤および腫瘍局所でのTh1系サイトカイン産生を促進する機能を有していることが示唆された。