

## Role of IL-18 in V $\delta$ 2+ T Cell Activation in the Development of Cancer Immune Cell Therapy

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2019-02-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 阿部, 結貴 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00032103">https://doi.org/10.20780/00032103</a>

## 主論文の要約

Role of IL-18 in  $V\delta_2^+$  T Cell Activation in the Development of Cancer Immune Cell Therapy (  $V\delta_2^+$  T 細胞を用いた癌免疫細胞療法開発における IL-18 の有用性に関する基礎的検討 )

東京女子医科大学大学院  
外科系専攻産婦人科学分野  
(指導：松井英雄教授)

阿部 結貴

The Journal of Immunology へ投稿準備中

### 【目的】

$V\delta_2^+$  T 細胞は近年、癌免疫細胞療法のエフェクター細胞として注目されている。IL-18 は、ヘルパーNK 細胞の増殖を介して、 $V\delta_2^+$  T 細胞の増殖および CD56 の発現を誘導し細胞傷害活性を亢進させるが、 $V\delta_2^+$  T 細胞に対する直接効果については明らかとなっていない。そこで CD56 に注目し、 $V\delta_2^+$  T 細胞に対する IL-18 の作用を明らかにすることを目的とし研究した。

### 【対象および方法】

末梢血単核球を用い、抗体結合磁気ビーズ(以下、ビーズ)法にて CD56 陽性及び陰性細胞を精製した。2 メチル 3 ブテニルニリン酸で刺激し、IL-2 (IL-2 群) または IL-2 および IL-18 (IL-2/IL-18 群) を添加して培養した。培養前後の細胞表面抗原をフローサイトメトリー法にて解析し、細胞傷害性試験を行った。また培養時の、PD-1 シグナル遮断による細胞増殖への影響を検討した。

### 【結果】

1. 健常人の末梢血 CD56 陰性細胞から培養した  $V\delta_2^+$  T 細胞では、IL-2 群と比較して IL-2/IL-18 群の方が CD56 の発現を誘導し、細胞増殖を増強した。細胞

傷害活性は同等であった。

2. 末梢血 CD56 陰性細胞から培養した IL-2/IL-18 群の  $V\delta_2^+$  T 細胞を CD56 ビーズで分離し，細胞傷害性試験を施行した。4人中3人で CD56 陰性  $V\delta_2^+$  T 細胞の方が，高い内在性ピロリン酸依存性の細胞傷害活性を示した。
3. IL-2 群および IL-2/IL-18 群ともに抗原刺激後早期に PD-1 が発現した。末梢血 CD56 陰性  $V\delta_2^+$  T 細胞 IL-2/IL-18 群では抗 PD-1 抗体を添加すると増殖が亢進した。
4. 卵巣癌患者の末梢血単核球では IL-2 群より IL-2/IL-18 群の方が  $V\delta_2^+$  T 細胞増殖は促進傾向だが，増加しない症例もあった。卵巣癌患者  $V\delta_2^+$  T 細胞では培養後期でも PD-1 が高発現していた。

#### 【考 察】

従来 CD56 の発現が，強い細胞傷害活性を示すマーカーと考えられていた。本研究では，末梢血 CD56 陰性細胞から誘導した CD56 陰性  $V\delta_2^+$  T 細胞も強い細胞傷害活性を示す例があり，個人差が存在する可能性があった。IL-2/IL-18 群では，早期から PD-1 シグナルを遮断することで CD56 陰性  $V\delta_2^+$  T 細胞の細胞増殖が増強し，PD-1 は末梢でのエフェクターフェイズのみではなく，プライミングフェイズにも作用し細胞増殖に影響を及ぼすと考えられた。

#### 【結 論】

IL-18 は，健常人末梢血 CD56 陰性  $V\delta_2^+$  T 細胞に対して，傷害活性を保持したまま増殖促進させる作用があり，さらに IL-2/IL-18 群では，PD-1 シグナル遮断により CD56 陰性  $V\delta_2^+$  T 細胞の増殖促進が可能であった。IL-18 は卵巣癌患者に対しても  $V\delta_2^+$  T 細胞を増殖させる作用があり，癌免疫細胞療法の開発に重要なサイトカインであると考えられた。