

特 集

アレルギー免疫治療の最新の進歩

樹状細胞の免疫療法

獨協医科大学 解剖学 (マクロ)

松野健二郎 上田 祐司 沢登 祥史 北沢 祐介 於 恩橋

緒 言

本総説では、筆者の研究室の得意技である多重免疫染色法に基づいた免疫組織学の立場から、本テーマについて、機能形態学的な解説を試みたい。まず免疫系の全体像と免疫応答の実際を樹状細胞 (dendritic cell, DC) を中心に概説し、DC の免疫系における位置づけをおこなう。次に DC 亜群について、動態と機能の違いを述べる。最後に上記の観点から、DC を用いた免疫療法について、可能な方法論をいくつかあげて解説し考察をおこなう。

DC の定義

樹状細胞 (dendritic cell, DC) は獲得免疫の誘導と調節をおこなう抗原提示細胞であり、1973年にロックフェラー大学の大学院生だった Ralph Steinman 博士により発見された¹⁾。博士は2011年10月膵臓ガンで亡くなった時にノーベル医学生物学賞を受賞している (図1)。

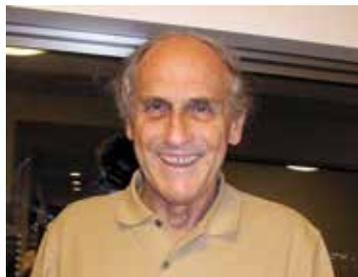
 The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011

Ralph M. Steinman

Prize motivation:
"for his discovery of the
dendritic cell (DC) and its
role in adaptive immunity"



J. Exp. Med. 1973



May 2009宇都宮にて

図1 1973年にDCを発見し、2011年にノーベル医学生物学賞を受賞したRalph Steinman博士。

DCは感染免疫や腫瘍免疫を誘導するワクチン設計や免疫療法で鍵となる細胞である²⁾。DCは病原微生物に対して免疫応答を誘導する一方、自己抗原や正常腸内細菌叢に対しては免疫寛容を起こす。その意味で、アレルギーや自己免疫病の抑制にも免疫療法の可能性を持っている。

る。DCは抗原を認識し取り込む(貪食する)ために、未熟なステージで末梢臓器内に分布している。抗原を貪食して活性化シグナルを受けると、DCは所属リンパ節に遊走し、そこで限定分解(プロセッシング)した抗原由来のペプチドをI型、またはII型主要組織適合遺伝子複合体(MHCI, MHCII)上に載せて、T細胞に提示する。DCにより引き起こされる免疫応答はさまざまあり、自己抗原を摂取した時のように、恒常状態で感染や炎症が無い時は免疫寛容を誘導するが、免疫寛容誘導性DCの本態はまだよくわかっていない。

DCは微生物由来物質、炎症性サイトカインや他の内因性シグナルなどの炎症刺激により、未熟なステージから分化成熟する。この成熟により、DCは機能と表現型の劇的な変化を起こし、T細胞応答を誘導するために最適化された能力を獲得する。すなわち細胞膜表面上のMHCI, MHCII分子や共刺激分子の増加、抗原のプロセッシングの促進、特異的なサイトカインの産生などである。

これに加えて、DCには固有の機能と専門性を持つ複数の亜集団が存在し、抗原提示、サイトカイン産生や微生物受容体などで異なる能力を持つことがわかってきた。このことから、異なるタイプの免疫応答は専門化したDC亜集団により誘導される可能性が出てきている。

免疫応答の不思議

：クローン選択説と抗原特異的リンパ球クローンの存在

リンパ組織は生体防御のための免疫監視システムを持っている。1個のリンパ球は1種類の抗原受容体しか持たないので、1種類の抗原にしか反応できない。これはクローン選択説として現在でも支持されているが、 $10^4 \sim 10^5$ に1個しかないごく少数のリンパ球クローンが、侵入してきた抗原にどのようにして局所で最速の反応ができるかが、不思議なところである。この疑問に対する答えについて、以下のリンパ臓器の構造と、リンパ球やDCの動態と機能の話の中で考えてみたい。

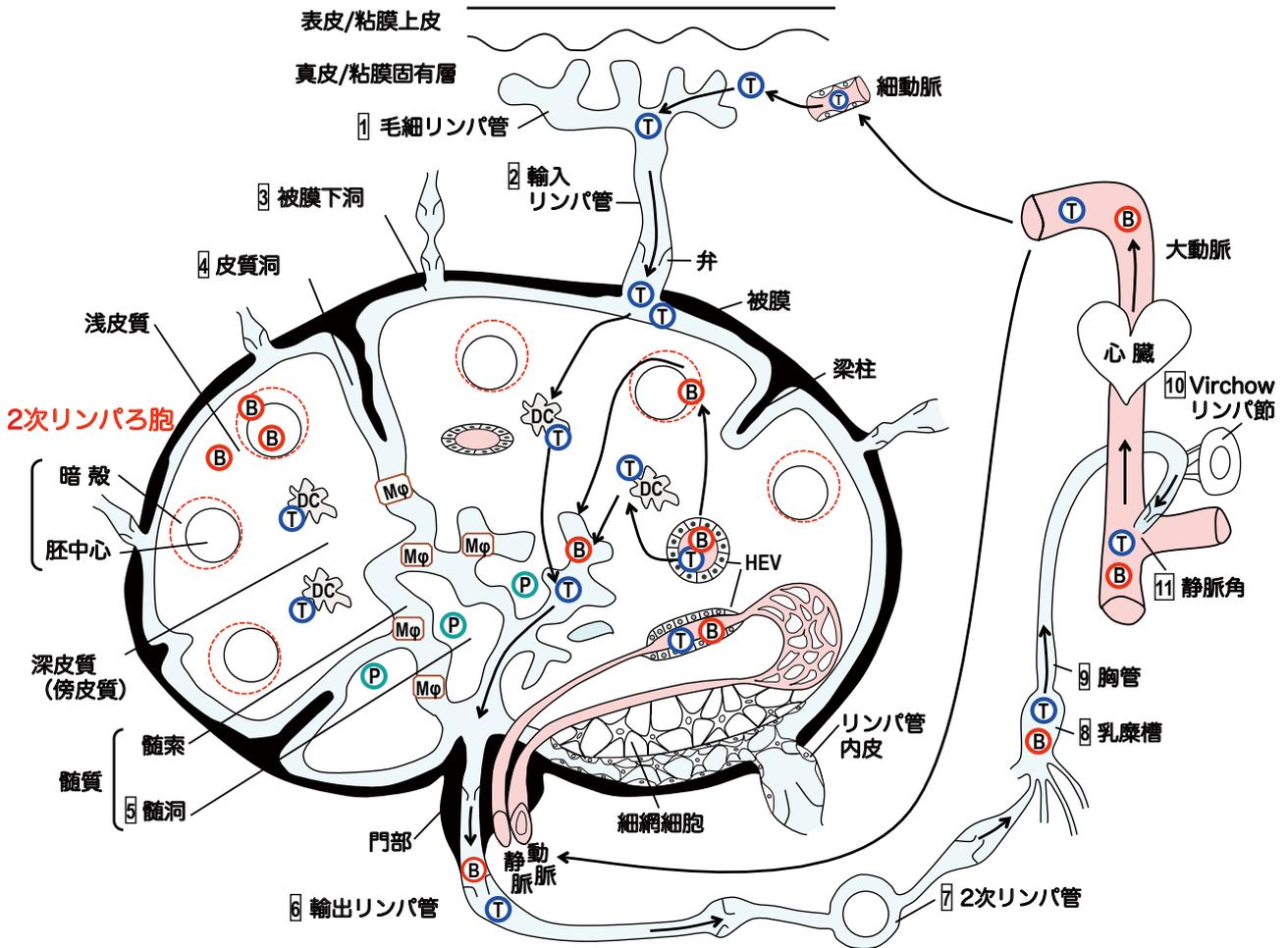


図2 リンパ節の基本構造とT細胞 (T) とB細胞 (B) の再循環経路の模式図 (文献3を改変)

四角数字は末梢臓器のリンパ毛細管から排導リンパ節, リンパ本管 (胸管) を經由して血流に入るまでのリンパ液の流れの順序を示す. DC: 樹状細胞, HEV: 高内皮細静脈, Mφ: マクロファージ, P: プラズマ細胞.

リンパ臓器の概説と免疫担当細胞の局在³⁾

1) リンパ節 (図2)

リンパ節の骨格は, 細網細胞と細網線維のネットワークにより形成され, その中に住む細胞とともに皮質と髄質という2つの領域を形成する. 皮質はさらに浅皮質, 深皮質 (傍皮質) とリンパ洞に分かれ, 髄質は髄索と髄洞に分かれる. 浅皮質はB細胞領域で, リンパ球 (小節) とその周辺部に主としてB細胞が局在している. 深皮質はT細胞領域で, 高内皮細静脈 (high endothelial venule, HEV) が存在し, 主にT細胞とDCが局在している. 髄索にはプラズマ細胞とB細胞が, 髄洞を含むリンパ洞には洞内マクロファージが多数局在している.

2) 脾臓 (図3)

脾臓は白脾臓, 赤脾臓と両者の間にある辺縁帯の3つの部分に分かれる. 白脾臓はリンパ球と動脈周囲リンパ球鞘 periaarterial lymphocyte sheath (PALS) からな

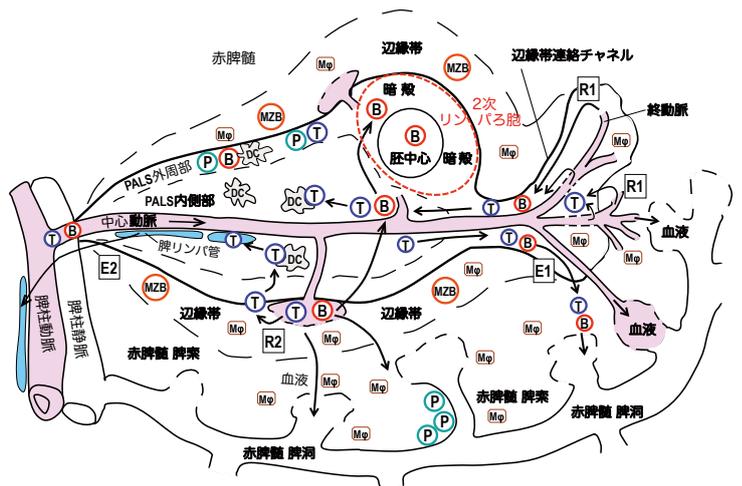


図3 脾臓の基本構造とT細胞 (T) とB細胞 (B) の再循環経路の模式図 (文献3を改変)

Mφ: マクロファージ, MZB: 辺縁帯型B細胞, P: プラズマ細胞. R1, R2: 再循環リンパ球が血管から出て, 白脾臓に侵入する入り口. E1, E2: 再循環リンパ球が白脾臓から出て, 全身循環に戻る出口. E1は辺縁帯連絡チャネルから脾索を經由して脾洞に入る. E2は中心動脈または脾柱動脈周囲にある排導リンパ管に入って, 胸管經由で腕頭静脈に入る.

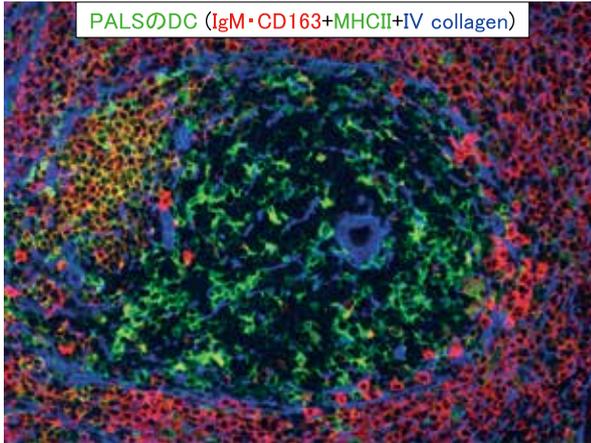


図4 ラット脾臓の3重蛍光抗体染色

PALSのDCがMHCII単陽性(緑)で互いに樹状突起が連絡を取り合うように染まっている。B細胞はIgM・MHCII二重陽性で黄色～橙色、マクロファージはCD163単陽性で赤に染まっている。青はIV型collagenで白脾髄と辺縁帯を境している。

り、赤脾髄は脾索に開放した血液を回収する脾洞とその間に存在する脾索(ビルロート索)から構成される。PALSはT細胞領域で、主にT細胞とDC(図4)が局在している。白脾髄のリンパ球はB細胞領域で、主としてB細胞が局在している。それに加え辺縁帯には、脾臓に固有な辺縁帯型B細胞が局在する。辺縁帯と脾索にはマクロファージが多数局在する。

3) 粘膜付随リンパ組織(扁桃, パイエル板, 虫垂, BALT ほか)

消化管や呼吸器, 泌尿生殖器は, 管腔が外界に開いているゆえに微生物の攻撃を受けやすい所である。生体を保護するため, これらの器官の粘膜性結合組織には, 免疫系細胞や孤立リンパ小節が多数, び慢性に存在し, これらが粘膜付随リンパ組織を形成している。肉眼でも見える集合リンパ小節を形成したものが扁桃, 回腸のパイエル板や虫垂である。代表として, パイエル板の構造を示す(図5)。外界の抗原をサンプリングするといわれるろ胞付随上皮がリンパ球を覆っている。リンパ球はB細胞領域で主にB細胞が, ろ胞間域はT細胞領域で主にT細胞, DCとHEVが局在する。

リンパ球系の防御戦略

リンパ球は再循環して, 常に全身をパトロールしており, 抗原の侵入部位に速やかに遊走する基本能力を持つ。恒常状態では, 主に抗原に出会ったことが無いナイーブT細胞とB細胞が, 血液とリンパ液の間を常に再循環し(図2, 3), 抗原に出会うと免疫応答をおこす。これを免

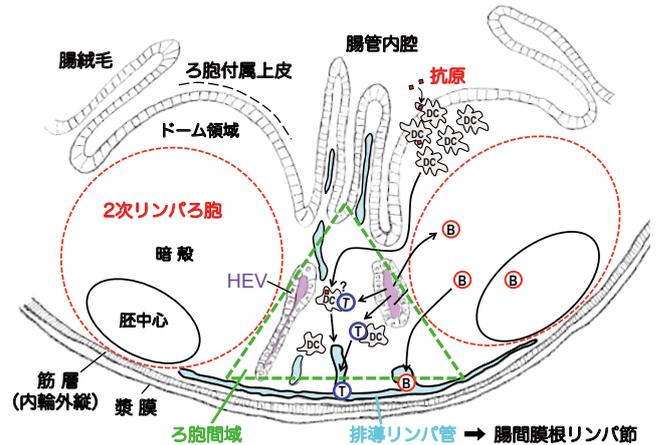


図5 パイエル板の基本構造とT細胞(T)とB細胞(B)の再循環経路の模式図(文献3を改変)

DC: 樹状細胞, HEV: 高内皮細静脈。

疫学的監視という。そのため, リンパ液中のリンパ球を集めると, この再循環リンパ球がほとんどを占めている。リンパ球を必要な部位に集めるために, それぞれの領域に特有のケモカイン系と接着分子という機能分子が発達しており, 両者はT細胞, B細胞やDCの棲み分け(局在)にも関与している。リンパ節や脾臓などの二次免疫臓器は再循環リンパ球を受け入れるためのポータル(入り口)を持つ。リンパ節は高内皮細静脈が主なポータルで, 血液中のリンパ球はこの血管を簡単に通り抜けることができる。脾臓では開放血管系で, 血液中のリンパ球は実質に入った後, 白脾髄に集まることができる。これらのポータルを通るためには専用のケモカイン系と接着分子(図6a)がパスポートとして機能する³⁾。

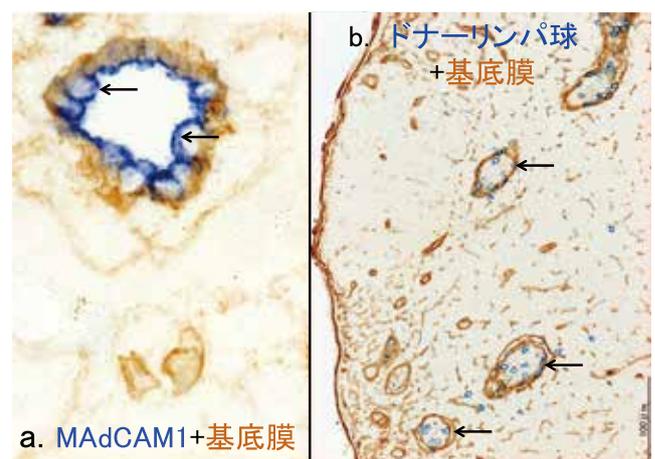


図6 a: 消化管リンパ節のHEVに発現する接着分子, MAdCAM-1(青)は消化管のリンパ臓器や粘膜固有層の細静脈に選択的に発現する(矢印)。b: ドナーリンパ球(青色, 矢印)を投与後15分のリンパ節(文献3)。ドナー細胞は速やかにHEVに接着し血管外遊走する。茶色: IV型collagen

実際、再循環リンパ球を標識して静脈投与すると、分単位で全身のリンパ節やパイエル板の HEV の内面に接着している像が見られ (図 6b)、一部はすでに HEV を越えて実質の深皮質内に血管外遊走している。このように血液中の再循環リンパ球が二次リンパ組織に遊走するスピードは極めて早い。3-6 時間でリンパ節内のドナー細胞数は最高に達し、12 時間以降には減少し始める。これは、深皮質から髓洞に出て輸出リンパ管に入り再び再循環を始めるためである。

興味深いことに、深皮質の T 細胞領域に遊走したドナー細胞の多くは、そこに住んでいるレジデントの DC と会合し細胞集塊 (クラスター) を形成する (図 7a)。これらの DC は恒常状態では抗原を持っていないので、ドナー細胞は活性化を起こさず、短時間でクラスターの外に出る。DC が抗原を持っている場合は、このクラスターの中で抗原特異的 T 細胞が選択され、DC による抗原提示が起こることになる (図 7b、後述)。

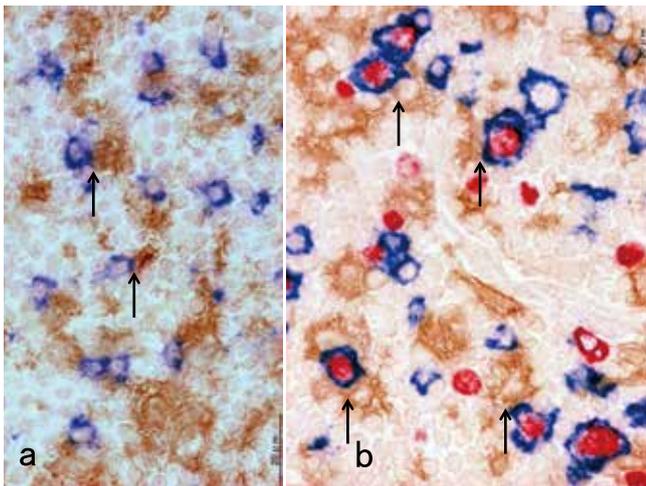


図 7 リンパ節の深皮質 (T 細胞領域)

a : ドナー細胞 (青) は恒常状態でもレシピエント DC (茶) とクラスターを形成する (矢印) が、小型のままで活性化していない。b : 抗原特異的ドナー細胞 (青) はレシピエント DC (茶) とクラスターを形成して (矢印) 抗原提示を受け、大型化してエフェクター細胞に分化・増殖 (核が赤) する (矢印) (文献 3)。

樹状細胞系の防御戦略 DC の遊走と抗原の提示 (図 8)⁴⁾

DC の第 1 の役割は皮膚や消化管、気道などの上皮付近に多数存在し、侵入してくる抗原を監視する見張り番役である。第 2 の役割は、抗原の輸送である。抗原が侵入した後、DC は抗原を貪食処理して抗原ペプチドにする。同時に上皮付近から離れて毛細リンパ管に入り、リンパ行性に所属リンパ節の T 細胞領域 (深皮質) に遊走

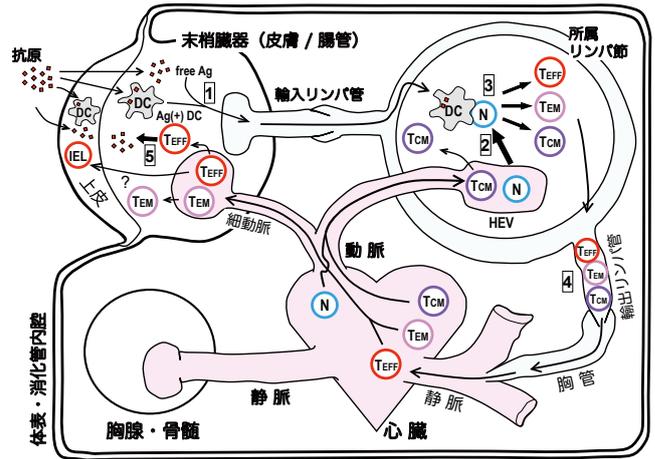


図 8 DC の局在部位と役割 (文献 3 を改変)

見張り番、抗原の貪食処理、所属リンパ節へのリンパ行性遊走と、抗原提示を示す。N : ナイーブ T 細胞, Teff : エフェクター T 細胞, Tem : effector memory T 細胞, Tcm : central memory T 細胞。

する (図 8)。この一連の遊走も専用のケモカイン系と接着分子が使われる。

第 3 の役割は、T 細胞の動員と抗原提示である (図 9)。深皮質に集積した DC は CCL21 などのケモカインを分泌し、血液中の再循環 T 細胞に動員をかける。それに対する CCR7 などの受容体を持つ再循環 T 細胞はケモカインに誘導されて、リンパ節の高内皮細静脈から傍皮質に入って DC のそばに集まり、次々に DC とクラスター形成をしていく。DC は抗原ペプチドと MHC の複合体を細胞膜上に露出させ、接触してきた T 細胞の抗原受容体 (T 細胞受容体) との結合を促す。抗原ペプチドと T 細胞受容体は鍵と鍵穴の関係なので、抗原特異的 T 細胞のみが安定した結合が可能で、抗原に対応していない T 細胞はすぐに離れてしまう。これにより、DC は抗原特異的 T 細胞を選択することができ、両者は数時間~12 時

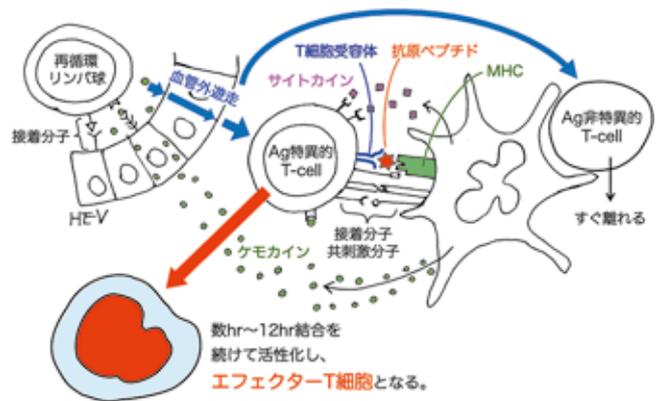
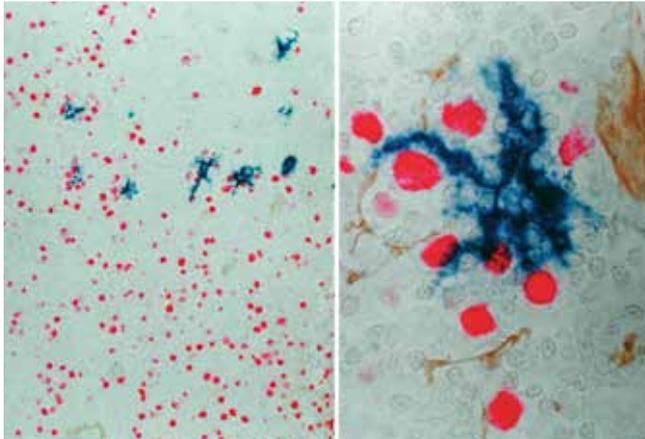


図 9 DC による再循環 T 細胞の動員と抗原提示の模式図



DCと増殖するT細胞

図10 リンパ節の深皮質 (T細胞領域)

a: DC (青) と増殖する T 細胞 (赤い核) とのクラスター形成. この中で抗原提示がおこり, 活性化した T 細胞は増殖を繰り返し, b のように深皮質全体に広がっていく (文献 5 を改変).

間という長い間結合状態を保ち, このクラスターの中で抗原提示がおこる. T 細胞は抗原ペプチドからのシグナルだけでは活性化せず, 特にナイーブ T 細胞は DC からの抗原ペプチドと MHC 複合体からの刺激のみならず, 共刺激分子やサイトカイン刺激を長時間受け続けることにより初めて活性化することができ, エフェクター細胞に増殖分化が可能となる (図 7b, 10)⁵⁾.

以上から, DC が侵入してきた抗原を捉えてリンパ球を動員し, クローンを選択して抗原提示をすること, リ

ンパ球も体内を再循環しているために分単位で DC とクラスターを形成できること, 選択され抗原提示をうけたクローンは盛んに分化・増殖して大量のエフェクター細胞を産生することなどにより, 抗原特異的なリンパ球クローンはごく少数しかいなくても, 最速で効果的な抗原除去ができることになる. これらの特異的免疫応答を調節するのは, ケモカイン系, 接着分子系, 共刺激分子系, MHC 分子系と T 細胞受容体などの機能分子であることもおわかりだろう.

樹状細胞亜群の存在

DC には表現型と機能の異なる複数の亜群があり, 細かい点を除けば, 種を超えてマウス^{6,7)}, ラット^{4,8)} やヒト^{9,10)} で共通している. 主な DC 亜群としては, CD8⁻型 DC, CD8⁺型 DC, plasmacytoid DC, Langerhans cell, 真皮 DC と炎症性 DC などが知られている (表 1). これらの亜群の相互関係や病態との関係はまだよく分かっておらず, 免疫療法への応用がどのように可能かは, 今後のさらなる研究が待たれるところである. この DC 亜群に関して, 我々はさらに, (a) 抗原や異物の静脈内投与後に肝臓に集積して肝門脈領域や肝リンパ節へ遊走し, T 細胞領域で免疫応答を起こすラット・マウス DC 直接前駆体 (図 11, 12)^{11~13)}, (b) 肝臓内の CD8⁻型 DC が CD11b⁺CD172a⁻亜群 (血行性遊走亜群) と (c) CD11b⁺CD172a⁺型亜群 (腹腔遊走亜群) に分かれることを報告した^{14,15)}.

表1 マウス, ヒト, ラットの DC 亜群のフェノタイプの比較

種	CD8 ⁻ 型 DC	CD8 ⁺ 型 DC	plasmacytoid DC (プラズマ細胞様 DC)	表皮・気道上皮 DC (Langerhans cell)	真皮 DC	炎症性 DC	DC 直接前駆体
マウス	CD8 ⁻ CD11b ⁺ CD205 ⁻ IRF4 ⁺	CD8 ⁺ CD11b ⁻ CD205 ⁺ IRF8 ⁺ Clec9A ⁺	CD11c ⁺ B220 ⁺ Siglec H ⁺	Langerin ⁺ E-cadherin ⁺ CD11b ⁻	Langerin ⁻ CD11b ⁺ GalNAc lectin ^{+/-}	macrophage markers ⁺ monocyte 由来	CD11c ⁺ CD11b ⁺ CD8 ⁻ CCR1/5 ⁺
ヒト	BDCA1 (CD1c) ⁺ CD205 ⁻ IRF4 ⁺	BDCA3 (CD141/thrombomodulin) ⁺ CD205 ⁺ IRF8 ⁺ Clec9A ⁺	BDCA2 (CD303/CLEC4C) ⁺ Nerupilin-1 ⁺	Langerin ⁺ E-cadherin ⁺ CD1a ⁺	Langerin ⁻ CD14 ⁺	macrophage markers ⁺ monocyte 由来	発表無し
ラット	CD11b ^{-/+} CD172a ⁺ CD205 ⁻	CD11b ⁺ CD172a ⁻ CD205 ⁺	CD5 ⁺ B220 ⁺ Siglec H ⁺ ?	Langerin ⁺	Langerin ⁻ GalNAc lectin ^{+/-}	macrophage markers ⁺ monocyte 由来	CD11b ⁺ CD205 ⁺ CCR1/5 ⁺ ?
主な機能	Th1/Th2 反応	CD8/Th1 反応主 免疫寛容誘導?	IFN α 産生 免疫寛容誘導?	CD8/Th1 反応主	抗体産生/Th2 反応主	CD4 反応主? 免疫寛容誘導?	骨髄から炎症部位に数時間で集積 Th1 反応主

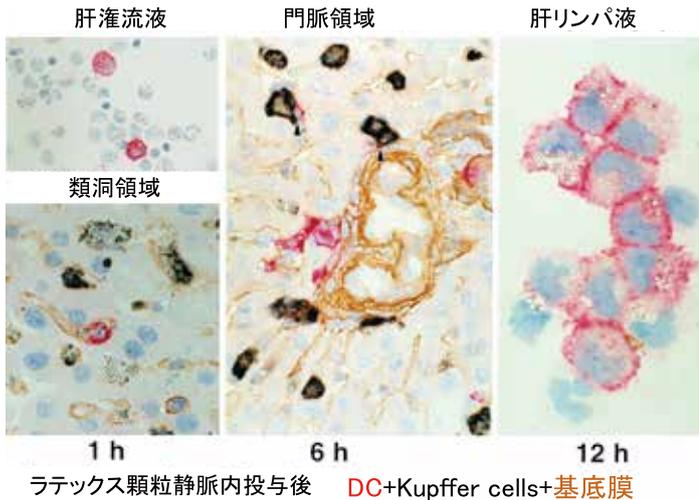


図 11 肝臓に動員され、類洞から肝リンパに入った DC 直接前駆体 (赤). 誘導刺激となったラテックス顆粒を貪食している (文献 11 を改変). 黒は Kupffer 細胞 (CD163 陽性).

免疫療法の実際

DC を標的にした免疫療法については、様々な報告^{2,9,16)}があるが、臨床面で著効する方法の開発にはまだ時間がかかるようである。下記に 5 通りの方法 (図 13) を解説する。

1) Random DC targeting : 無作為 DC 標的化

従来のワクチンを特化したもので、ペプチド抗原をアジュバントに混ぜたもの、ウイルスを感染させた vector, DNA ワクチン、腫瘍細胞に免疫活性化分子を発現させたものなどを局所投与して、局所または所属リンパ節の DC に取り込ませて免疫応答を誘導するやり方である。さらに、化学療法、放射線照射や腫瘍特異抗体投与などにより、免疫原性のある腫瘍抗原を増やして積極的に DC に取り込ませる方法も報告されている。

2) Reprogramming inflammation : DC の非特異的な活性化

DC が発現している Toll 様受容体 (TLR) のような特異的な受容体に対するリガンドや抗体、IL-10 や TGF β のような免疫抑制性サイトカインに対する抗体を投与することにより、抗原特異的では無いが、DC 集団全体の活性化や Th1 応答への誘導をはかるやり方で、腫瘍や感染における免疫抑制環境を改善することが目的である。

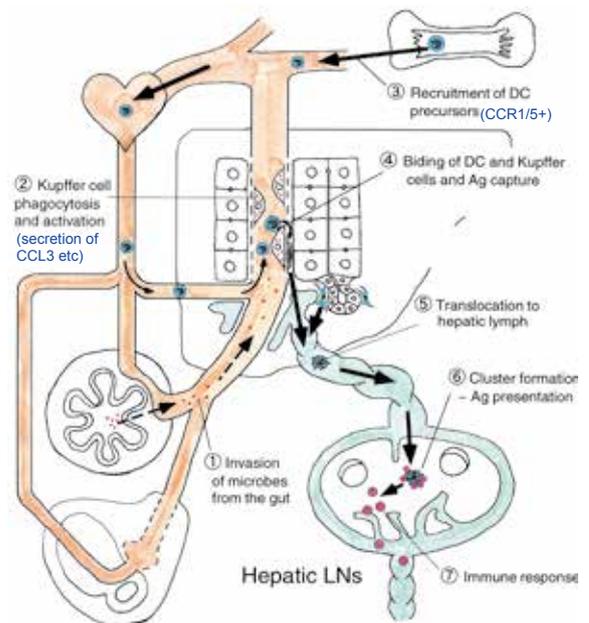


図 12 抗原や異物の静脈内投与後に肝臓に集積して肝門脈領域や肝リンパ節へ遊走し、T 細胞領域で免疫応答を起こすラット・マウス DC 直接前駆体の動員の模式図。

3) Targeting antigens to DC subsets *in vivo* : 分子融合した抗 DC 抗体の投与

血液中の抗体は組織液・リンパ液を介して全身の組織に浸透して微生物から体を守ってくれている。ここで、免疫療法に使用する抗原と DC 活性化因子を分子融合した抗 DC 抗体を作製し静脈内投与すれば、全身に分布し器官内の DC と特異的に結合することになる。DC は結合した抗体を取り込み、抗原成分をペプチドに processing して細胞膜上の MHCII/MHCI と結合させた形で、T 細胞に抗原提示することが可能になるという方法論である。抗体については、CD103, CD205¹⁰⁾, DCIR2, Clec9A などの DC または DC 亜群特異的なモノクローナル抗体が報告されており、分子融合も現状の分子生物学的手法で可能である。効果については、いくつかの報告があるが、抗体応答や細胞障害性 T 細胞などを誘導したりできるという。

4) *Ex vivo* generated cytokine-driven DC : 体外で分化させた DC の投与

体外で自己の DC を分化させ、抗原を取り込ませて体内に戻すやり方で、担ガン患者の血液単球や造血幹細胞に IL-4 や GM-CSF を加えて、試験管内で DC に分化させる。その過程でガン抗原を添加し DC に取り込ませた後、血管内または皮下投与するものである。*in vitro* では細胞障害性 T 細胞の誘導などを確認した細胞である。

免疫療法の実際

(1) Random DC targeting
(抗原+アジュバントの
局所投与、腫瘍抗原の
取り込み促進)

(2) DCの非特異的な活性化
(TLRリガンド、CD40L、
免疫抑制性サイトカイン
に対する抗体など)

(4) Ex vivo DC分化
血液単球 or 造血幹細胞

(5) 血液・骨髄などからDC亜群を精製 → 抗原標識+活性化因子
→ 生体に戻す → エフェクターT細胞の誘導

(3) 抗DC抗体に抗原ペプチドと
DC活性化因子を分子融合した化合物を
静脈内投与

DC特異的抗原
(CD103など)

MHC・抗原ペプチド

増殖、分化

ナイーブT細胞

エフェクターT細胞

Flt3L
GM-CSF, IL-4

● 抗原

生体に戻す

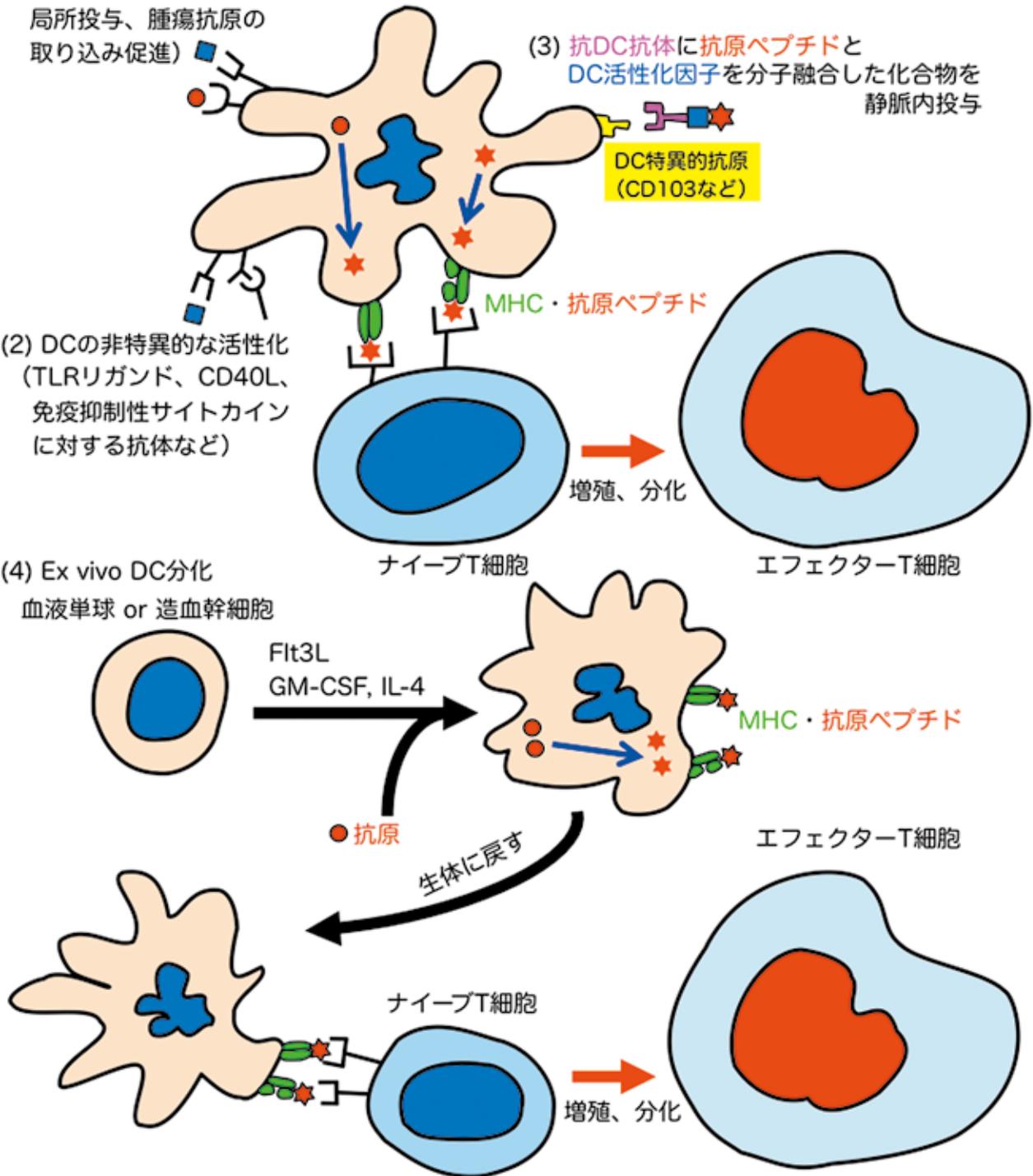
MHC・抗原ペプチド

エフェクターT細胞

ナイーブT細胞

増殖、分化

図13 DCを標的にした5通りの免疫療法の模式図



しかし残念ながら、*in vivo*では著明な効果はあまり得られていない。実際、ヒトで、インジウム標識したDCを投与してその体内動態を見ると、静脈投与しても肺や肝臓にとどまり、リンパ臓器へはほとんど遊走しないこと、皮下投与しても投与部位にとどまり、所属リンパ節へはほとんど遊走しない事などがわかった¹⁷⁾。これは、抗原提示をできるDCであっても、リンパ球と会合できるリンパ節や脾臓に入らないと免疫応答が誘導できないことを示している。それに加え、腫瘍の免疫抑制環境を上回るほど十分なTh1反応が得られていないのかもしれない。

5) Transfer of isolated DC subset : 精製したDC亜群の投与

先ほど述べたように、ヒト血液にはDC亜群が3種類存在し、精製も可能である。実際、オランダの研究グループはヒト血液中の plasmacytoid DC を精製して、抗原標識した後に静脈内投与する研究を報告している¹⁶⁾。

我々も、先ほどDC亜群の項で述べたように、(a) DC直接前駆体、(b) 血行性遊走亜群と(c) 腹腔遊走亜群を報告している。

(a) DC直接前駆体はケモカイン受容体であるCCR1/5陽性で、リガンドのCCL3などのケモカインにより骨髄より速やかに動員され、貪食能を持ち数時間~数日で成熟し抗原提示能を獲得するので、化学療法などで壊死を起こした腫瘍部位にCCL3を局所投与すれば、この

DC前駆体が動員されて腫瘍免疫が誘導されるかもしれない。

(b) 血行性遊走亜群は肝移植後(図14)にレシピエントの二次リンパ臓器へ血行性に遊走し、CD8⁺T細胞に

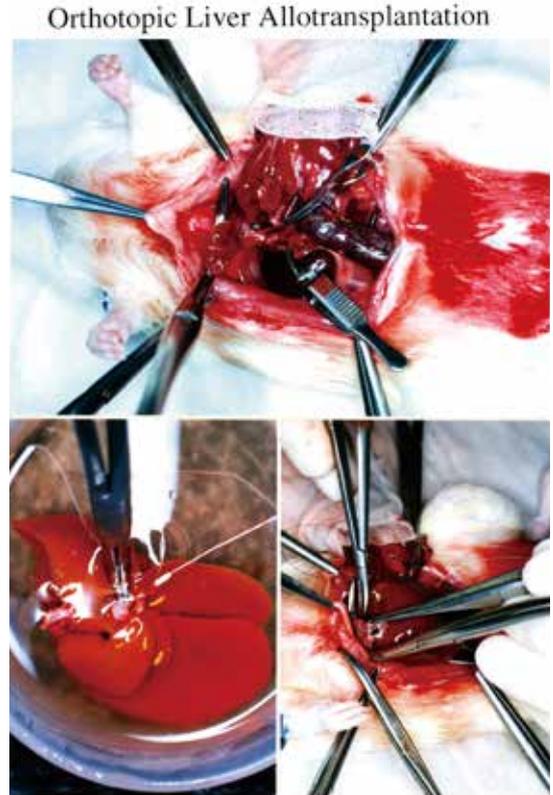


図14 ラットを用いた肝移植手術

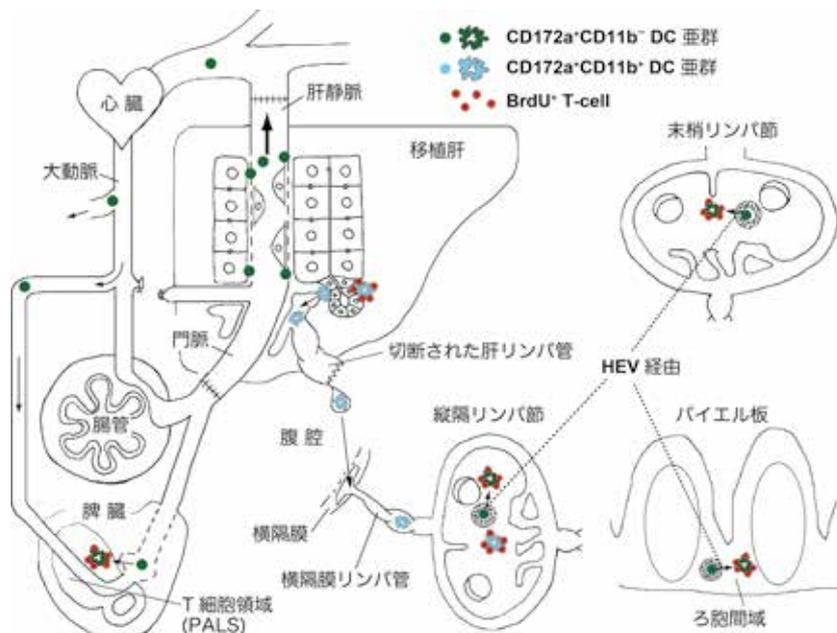


図15 肝移植後にレシピエントの二次リンパ臓器へ血管外遊走する血行性遊走DC亜群(緑色)と、移植肝のリンパ管断端から出て腹腔に入り、レシピエントの腹腔所属リンパ節に遊走するDC亜群(水色)の動態の模式図(文献15を改変)。

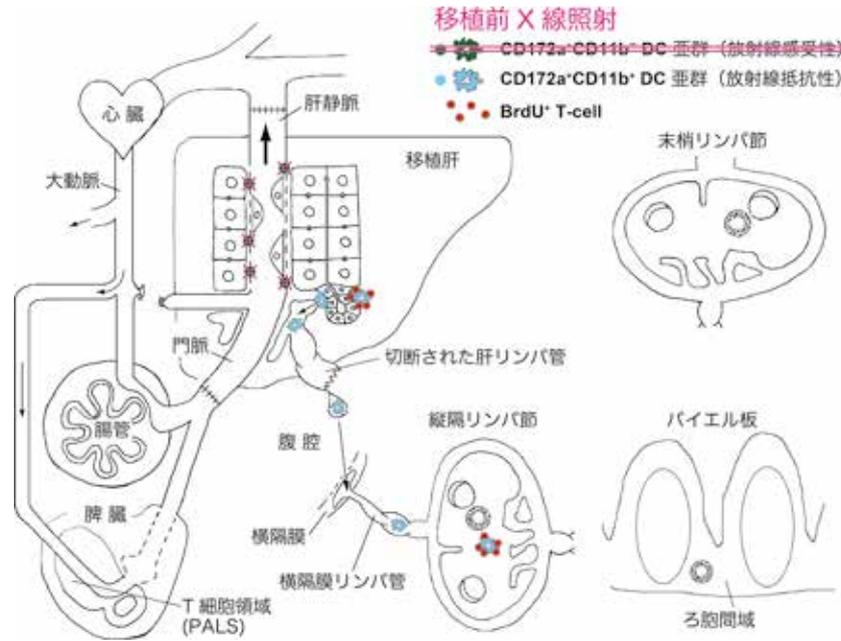


図 16 ドナー肝臓の移植前放射線照射により、血行性遊走 DC 亜群は放射線感受性で遊走しなくなるが、腹腔遊走 DC 亜群は放射線抵抗性で傍胸腺リンパ節に遊走することを示す模式図 (文献 15 を改変)。

墨汁腹腔内投与後18時間、腹腔排導リンパ管とリンパ節

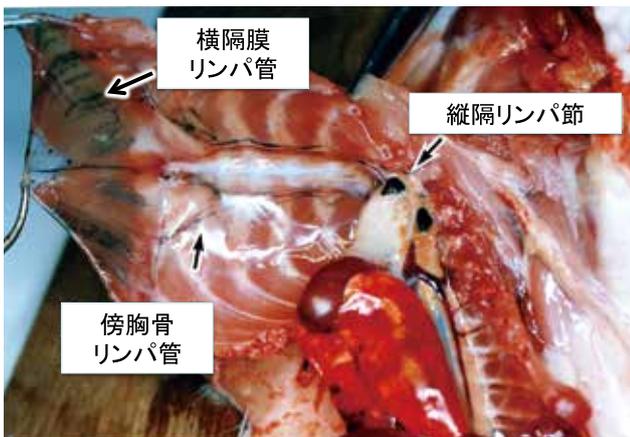


図 17 腹腔排導リンパ管と縦隔リンパ節の実体像。ラットに墨汁を腹腔内投与 18 時間後、ヒトでも腹腔の浸出液は主に横隔膜リンパ管から吸収される。

ドナー MHC 抗原を提示して拒絶反応を促進する (図 15)。この DC は $\alpha 4$ インテグリンを持ち血管内皮細胞の VCAM1 や MadCAM1 と結合するため、リンパ臓器の HEV を通ることが可能なかもしれない。他の DC 亜群では前駆体以外は HEV を通ることができないため、極めてユニークな機能である¹⁴⁾。通常の DC は肝臓だけでなく骨髄にも存在するので、骨髄からこの細胞を集めて、抗原を取り込ませた後に静脈投与すると免疫応答を誘導できるかもしれない。

(c) 腹腔遊走亜群は放射線抵抗性で、肝移植後に移植

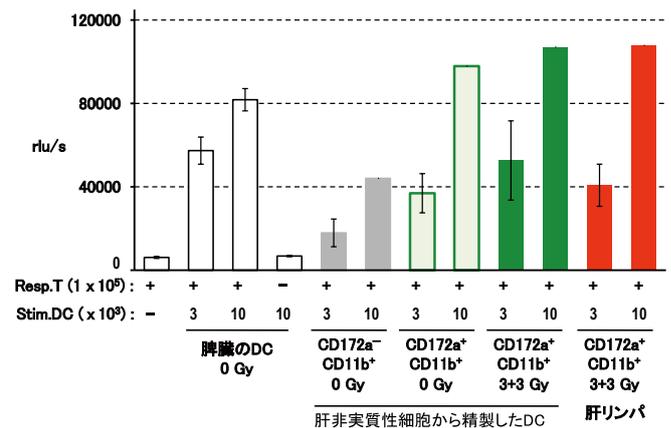


図 18 放射線抵抗性の CD11b⁺CD172a⁺ DC 亜群は白血球混合培養試験で強い抗原提示能を持つ (文献 15 を改変)。Resp.T: responder T 細胞, Stim.DC: stimulator DC, Gy: グレイ。

肝のリンパ管断端から出て腹腔に入り、レシピエントの腹腔所属リンパ節に遊走して (図 16)、そこで強いキラー細胞誘導を起こすことを明らかにした。ラットのみならずヒトでも、腹腔滲出液と滲出細胞は主に横隔膜リンパ管から吸収されて縦隔のリンパ節に入る (図 17)。本 DC 亜群は放射線抵抗性で CD25 強陽性であり、強い抗原提示能を持つ (図 18) ので、免疫寛容を起こす副作用は少ないと思われる¹⁵⁾。マウスでも cyclophosphamide 抵抗性の DC 亜群は安定した強い抗原提示能を持つという¹⁸⁾。以上から、腹腔内にこの DC 亜群を投与すれば、

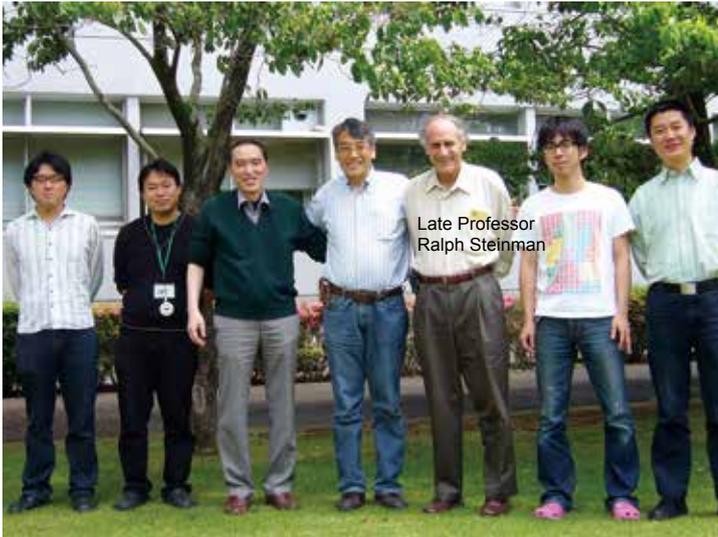


図 19 Ralph Steinman 教授とマクロ講座スタッフの記念撮影
(本学基礎棟中庭で 2009 年 5 月)。

効率よい免疫応答を誘導できるかもしれない。

終わりに

本稿では、DC の免疫系における重要な役割と多様性を解説し、免疫療法への応用の可能性や問題点を考察した。筆者は DC を国内で 20 年以上研究してきたが、DC 発見者の Steinman 先生に懇意にいただき、研究への助言や共同研究など多大な恩恵を受けている。獨協医大に 2009 年 5 月にご招待できたことは、素晴らしい思い出になった (図 19)。今後とも肝免疫と DC について、免疫組織学的研究を続けていきたいと思っている。

謝 辞 本総説は DC の研究を長年やってきた私どもの仕事のまとめにもなっている。研究活動をこれまで全面的に支援していただいた解剖学マクロ講座の技術員・スタッフ・大学院生と共同研究者・恩師の皆様に深く感謝いたします。

関連文献

- 1) Steinman RM, Cohn ZA : Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* **137** : 1142-1162, 1973.
- 2) Cohn L, Delamarre L : Dendritic cell-targeted vaccines. *Frontiers Immunol* **5**, 2014. doi : 10.3389/fimmu.2014.00255.
- 3) Matsuno K, Ueta H, Shu Z, et al : Review : The microstructure of secondary lymphoid organs that support immune cell trafficking. *Arch Histol Cytol* **73** : 1-21, 2010.
- 4) Matsuno K, Ezaki T : Dendritic cell dynamics in the liver and hepatic lymph. *Int Rev Cytol* **197** : 83-135, 2000.
- 5) Saiki T, Ezaki T, Matsuno K, et al : *In Vivo* Roles of Donor and Host Dendritic Cells in Allogeneic Immune Response : Cluster Formation with Host Proliferating T-Cells. *J Leukoc Biol* **69** : 705-712, 2001.
- 6) Ginhoux F, Liu K, Merad M, et al : The origin and development of nonlymphoid tissue CD103+ DCs. *J Exp Med* **206** : 3115-3130, 2009.
- 7) Kumamoto Y, Denda-Nagai K, Irimura T, et al : MGL2 + dermal dendritic cells are sufficient to initiate contact hypersensitivity *in vivo*. *PLoS ONE* **4** : e5619, 2009. doi : 10.1371/journal.pone.0005619
- 8) Hubert FX, Voisine C, Josien R, et al : Rat Plasmacytoid Dendritic Cells Are an Abundant Subset of MHC Class II + CD4+ CD11b- OX62- and Type I IFN-Producing Cells That Exhibit Selective Expression of Toll-Like Receptors 7 and 9 and Strong Responsiveness to CpG. *J Immunol* **172** : 7485-7494, 2004.
- 9) Palucka K, Banchereau J : Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nature Rev Cancer* **12** : 265-277, 2012.
- 10) Park CG, Matsuno K, Steinman RM et al : Generation of anti-human DEC205/CD205 monoclonal antibodies that recognize epitopes conserved in different mammals. *J Immunol Methods*. **30** ; **377** : 15-22, 2012.
- 11) Matsuno K, Ezaki T, Kudo S, et al : A life stage of particle-laden rat dendritic cells *in vivo* : Their terminal division, active phagocytosis and translocation from the liver to the draining lymph. *J Exp Med* **183** : 1865-1878, 1996.
- 12) Yoneyama H, Matsuno K, Matsushima K, et al : Regulation by chemokines of circulating dendritic cell precursors, and the formation of portal tract-associated lymphoid tissue, in a granulomatous liver disease. *J Exp Med* **193** : 35-49, 2001.
- 13) Uwatoku R, Suematsu M, Matsuno K, et al : Kupffer Cell-Mediated Recruitment of Rat Dendritic Cells to the Liver : Roles of N-Acetylgalactosamine-Specific Sugar Receptors. *Gastroenterology* **121** : 1460-1472, 2001.
- 14) Ueta H, Shi C, Matsuno K, et al : Systemic transmigration of allosensitizing donor dendritic cells to host secondary lymphoid organs after rat liver transplantation. *Hepatology* **47** : 1352-1362, 2008.

- 15) Yu B, Ueta H, Matsuno K, et al : Two immunogenic passenger dendritic cell subsets in the rat liver have distinct trafficking patterns and radiosensitivities. *Hepatology* **56** : 1532-1545, 2012.
- 16) Wimmers F, Schreibelt G, Sköld AE, et al : Paradigm shift in dendritic cell-based immunotherapy : from *in vitro* generated monocyte-derived DCs to naturally circulating DC subsets. *Frontiers Immunol* **5** : 2014. doi : 10.3389/fimmu.2014. 00165
- 17) Morse MA, Coleman RE, Akabani G, et al : Migration of Human Dendritic Cells after Injection in Patients with Metastatic Malignancies. *Cancer Res* **59** : 56-58, 1999.
- 18) Nakahara T, Uchi H, Lesokhin AM, et al : Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs *Blood* **115** : 4384-4392, 2010.