

## 樹 状 細 胞

高 橋 聖 之

古くより皮膚のランゲルハンス細胞やリンパ節の相互陥入細胞などの樹枝状の細胞質突起に富んだ特異な細胞が存在し、それらが細胞性免疫反応に密接に関与する細胞であることが示唆されていたが、これらの細胞が「樹状細胞」という一つのカテゴリーに属する細胞群としてまとめられたのはそう古いことではない。樹状細胞という概念を最初に提唱したのはアメリカ合衆国のロックフェラー医科大学のR. Steinmanである。1980年代にSteinmanはリンパ節にある樹枝状の細胞に注目し、この細胞がマクロファージと異なって貪食能を殆どもたないこと、強く白血球混合培養反応を引き起こすことを見出し、リンパ樹状細胞と呼んだのが始まりである。その後、皮膚のランゲルハンス細胞やリンパ節の相互陥入細胞、リンパ管のペール細胞などの細胞が同じ活性をもつことが明らかとなり、樹状細胞の仲間であることが示された。現在では、樹状細胞はT細胞を最初に活性化しうる唯一の細胞群であり、細胞性免疫反応の導入に極めて重要な役割を果たしているとする考えが広く受け入れられている。樹状細胞は脳を除く体の隅々の末梢組織に未熟な形で存在し、外来抗原を捕捉して二次リンパ組織のT細胞領域に移動し、ここで成熟した樹状細胞となり、T細胞に抗原を提示すると考えられている。樹状細胞の最も重要な特徴の一つは、未だ一度も抗原刺激に曝されたことのないナイーブT細胞を活性化できることである。このような活性はマクロファージには決してみられない。そのメカニズムは謎に包まれているが、樹状細胞

はT細胞を活性化するときに必要なCD80やCD86などの共刺激分子を多量に発現していることもその特異な活性に絡んでいることは疑いない。さらに樹状細胞はマクロファージとは異なる特異な抗原をいろいろ持っている。その一つにS-100蛋白がある。S-100蛋白をマーカーとして用いると樹状細胞は極めて容易にしかも特異的に検出されるので、いろいろな疾患時における樹状細胞の動態が克明に判ってきた。その一つが癌における動態である。様々な癌において、癌組織で樹状細胞の浸潤が高度であるものはそうでないものに比べて予後が良い傾向にあることが示された。これらの結果は樹状細胞が癌免疫に重要な働きをしていることを示唆している。このことが癌の免疫療法の新しい試みの出発点となった。かつて1980年代にLAK療法やCTL療法として癌の免疫療法がさかんに試みられたが、一部の例外を除いて、殆ど成果をあげるができなかった。例えばCTL療法では癌細胞で患者の末梢血T細胞を直接感作させて癌細胞に特異的な細胞傷害性T細胞を誘導し、これを体に戻して癌組織を攻撃するという戦略であるが、このような方法では殆どその癌細胞に特異的な細胞傷害性T細胞は誘導されないことは今となっては明らかである。しかし、特記すべき事は、こうした治療で少数ではあるが癌が殆ど消えた症例もあったことである。これらの例外的症例は、もしうまく癌細胞特異的な細胞傷害性T細胞が誘導できれば進行癌に非常に効果的な治療法となることを示唆していた。そこで登場してきたのが樹状細胞を用いた癌免疫療法である。もし、樹状細胞が効果的に用いられれば、癌細胞に特異的な細胞傷害性T細胞は非常に効率よく誘導しうると期待される。しかし、それに立ちはだかる厚い壁があった。それは

樹状細胞は極めて少数で、しかも純化が非常に困難であるとの事実だった。そのため樹状細胞を用いた癌免疫療法は1980年代では殆ど試みられたことがなかった。しかしこの困難は1990年代になって様々なサイトカインが遺伝子工学的手法で作られ入手可能となったことで解決された。即ち、血液中に比較的多数存在する単球を GM-CSF と IL-4 で刺激することによって、単球を非常に効率よく樹状細胞に分化させる技術が開発されたのである。この方法を基礎として様々な樹状細胞を利用した癌の免疫療法が現在進行中であり、一定の成果を挙げつつある。さらに遺伝子を導入した樹状細胞による免疫療法など新たな改良が成されつつあり、今後の成果が非常に

期待される。樹状細胞自体の研究も深まっている。最近では外来抗原を提示する骨髄に由来する樹状細胞以外に、自己抗原をT細胞に提示し、末梢での免疫寛容に関与すると考えられる新たな一群の樹状細胞の存在が明らかになりつつある。それはT細胞と発生学的に非常に深い関係にある細胞から分化するのでリンパ系樹状細胞と呼ばれている。このリンパ系樹状細胞は分布についても機能についてもまだ殆ど判っていないが、SLE やリウマチ様関節炎などの自己免疫病の発症に密接に関与していることが推定されており、今後の極めて興味深いテーマである。以上、簡単に樹状細胞をめぐる最近の動きを紹介した。