

Microenvironmental stresses induce HLA-E/Qa-1 surface expression and thereby reduce CD8(+) T-cell recognition of stressed cells.

Eur J Immunol 2016; 46(4): 929-940 doi: 10.1002/eji.201545835

Sasaki T, Kanaseki T, Shionoya Y, Tokita S, Miyamoto S, Saka E, Kochin V, Takasawa A, Hirohashi Y, Tamura Y, Miyazaki A, Torigoe T, Hiratsuka H, Sato N

要旨 腫瘍微小環境ストレスが CD8⁺T 細胞応答を介した免疫応答に与える影響に関しては知られていない。我々は微小環境ストレス（低酸素, グルコース飢餓）により腫瘍細胞表面の非古典的 MHC class Ib (Qa-1^b, HLA-E) 発現が上昇し, 特異的 CD8⁺T 細胞応答を低下させることを明らかにした。

1. 固形がん組織と微小環境ストレス

固形がん組織中には無秩序な増殖により血管構造異常に伴う虚血部位が存在し, 腫瘍細胞に対して低酸素, 栄養飢餓といった微小環境ストレスを与える¹⁾。さらに, このような微小環境ストレスが腫瘍細胞の化学療法, 放射線療法抵抗性獲得に関与する^{2, 3)}ことが知られているが, CD8⁺T 細胞応答を介した免疫応答に与える影響に関しては知られていない。

2. Hypoxia (1%O₂) + No glucose 培養条件下の腫瘍細胞に対する CD8⁺T 細胞応答

モデル抗原を強制発現させたマウスメラノーマ (B16-OVA) に対する, モデル抗原を特異的に認識する CD8⁺T 細胞ハイブリドーマ (B3Z) の反応を検討した。Hypoxia + No glucose 条件下で 24 時間培養した B16-OVA に対する反応は有意に低下した (図 A)。

3. 各種ストレス培養条件下の腫瘍細胞における古典的 MHC クラス Ia 抗原ペプチド産生量

各種ストレス条件下における, 古典的 MHC クラス Ia 抗原ペプチドの産生量を検討した。Normal と比較して, Hypoxia で 1/4, No glucose で 1/2 に, Hypoxia + No glucose で 1/5 に低下した (図 B)。

4. Hypoxia + No glucose 培養条件下における MHC クラス I 分子の細胞表面発現

マウスの腫瘍細胞における古典的および非古典的 MHC クラス I 分子の細胞表面発現を検討した。Hypoxia + No glucose 条件下で 24 時間培養するとマウスメラノーマ (B16) と肺がん細胞 (LLC) はもともと古典的

MHC クラス Ia 発現が低く変化を確認できなかったが, とても興味深い事にこれら全ての細胞において非古典的 MHC クラス Ib (マウスの Qa-1^b) の発現が上昇した (図 C)。

5. Qa-1^b と NKG2A/CD94 の結合による CD8⁺T 細胞応答低下

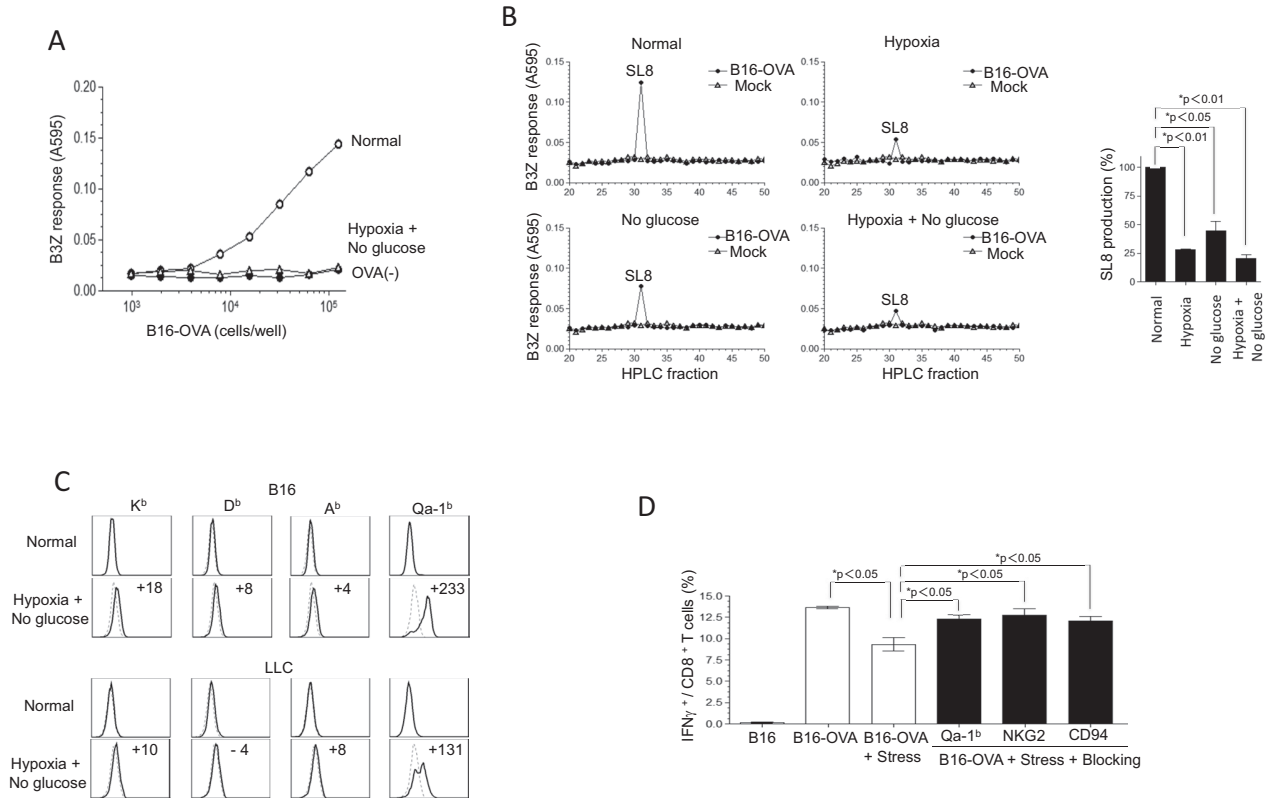
Qa-1^b 発現上昇が CD8⁺T 細胞応答に与える影響を検討した。モデル抗原を強制発現させたマウスメラノーマ (B16-OVA) に対しては, 特異的 CD8⁺T 細胞応答を認めるが, B16-OVA を Hypoxia + No glucose で 24 時間培養すると, CD8⁺T 細胞応答は優位に低下した。しかしながら Qa-1^b のリガンドで, CD8⁺T 細胞に発現する NKG2A/CD94 複合体との結合を, それぞれの特異抗体を用いてブロックすると, 低下した CD8⁺T 細胞応答が回復した (図 D)。

6. 微小環境ストレスが CD8⁺T 細胞を介した免疫応答に与える影響

通常, 腫瘍細胞の古典的 MHC クラス Ia に提示される腫瘍抗原は, 特異的に認識する CD8⁺T 細胞に認識, 殺傷される。微小環境ストレス (低酸素, グルコース飢餓) 下の腫瘍細胞は, 非古典的 MHC クラス Ib の発現が上昇し, そのリガンドで CD8⁺T 細胞表面に発現する NKG2A/CD94 複合体と結合し, 免疫応答が低下する。しかしながら, この結合をブロックすることで免疫応答の回復が可能である事が明らかになった。

7. 参考文献

1 Hanahan, D. and Weinberg, R. A., Hallmarks of cancer: the next



- A. Hypoxia (1%O₂) + No glucose 条件下で 24 時間培養した B16-OVA に対する B3Z の反応性を CPRGassay で測定した。
- B. 各種ストレス条件下で 24 時間培養した B16-OVA から内在性ペプチドを抽出，RP-HPLC を用いて OVA 由来のモデル抗原 SL8 を分離し B3Z の反応性を CPRGassay で測定した。
- C. Hypoxia + No glucose 条件下で 24 時間培養したマウスの各種腫瘍細胞株における，古典的および非古典的 MHC クラス I の細胞表面発現をフローサイトメトリーを用いて測定した。
- D. Hypoxia + No glucose 条件下で 24 時間培養した B-16-OVA および，同条件でかつ Qa-1^b と NKG2A/CD94 複合体との結合を Qa-1^b，NKG2A，CD94 の各抗体で Blocking した B16-OVA に対する，OT-I Rag^{-/-} マウス由来の CD8⁺T 細胞の反応性を IFN γ assay で測定した。

genera- tion. Cell 2011; 144: 646-674.

- Brown, J. M. and Wilson, W. R., Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. Nat Rev Cancer 2004; 4: 437-447.
- Bertout, J. A., Patel, S. A. and Simon, M. C., The impact of O₂ availability on human cancer. Nat Rev Cancer 2008; 8: 967-975.

佐々木 敬則

略歴

2007年 北海道医療大学歯学部卒業
 2007年 札幌医科大学医学部口腔外科学講座入局
 2013年 札幌医科大学大学院修了
 2014年 北海道社会事業協会洞爺病院歯科口腔外科
 2015年 札幌医科大学医学部口腔外科学講座 助教