

多くの細胞でアポトーシスが誘導されるが、一部の残存している細胞では、骨髄系とマクロファージ系への二系統への分化誘導が観察された。

以上より、DACによるオートファジー誘導は“細胞保護的 (cytoprotective)”に機能している。これより DAC とオートファジー阻害剤とを併用することで、より効率的ながん細胞死誘導が可能と考える。

## P1-6

### センチネルマクロファージによる免疫制御

(東京薬科大学 生命科学部 免疫制御学研究室)

○浅野 謙一、田中 正人

悪性化の過程で遺伝子の変異や、がん抗原分子の発現など、自己とは異なる性状を蓄積したがん細胞は、多くの場合「異常な自己」として免疫系に認識され排除される。しかしながら、何らかの理由でがん細胞は宿主の免疫監視を逃れており、これが既存のがん化学療法や、免疫療法の効果を限定する要因と考えられる。

がん細胞に放射線や抗がん剤で死を誘導し実験動物に皮下投与すると、がん免疫が活性化し、同種のがんを拒絶できるようになることが知られている。この現象は、実験的な「がん細胞ワクチン」としてすでに半世紀前から利用されてきたが、がん死細胞が免疫を活性化する具体的な機序はほとんど分かっていなかった。がん特異的なキラー (CD8) T細胞を活性化するには、皮下投与されたがん死細胞を取り込み、がん抗原を提示する食細胞の存在が不可欠である。我々は最近、細胞死を起こしたがん細胞が所属リンパ節辺縁洞に蓄積し同部位に局在するマクロファージのサブセットに貪食されることを見出した。CD169分子を発現するこのマクロファージは、貪食したがん死細胞抗原を CD8T細胞にクロスプレゼンテーションし、がん免疫活性化に中心的な役割を担う特殊な細胞集団であることを証明したので報告する。

## P1-7

### タンパク質アルギニンメチル化は免疫グロブリンクラススイッチに必要である

(免疫学)

○秦 喜久美、矢那瀬紀子、水口純一郎

【目的】 タンパク質アルギニンメチル化とは、タンパク質のアルギニン残基をメチル化する翻訳後修飾の一つで、シグナル伝達、RNA プロセッシング、転写制御や DNA 修復など、多岐に渡る細胞機能に関与していることが示されている。我々は、このタンパク質アルギニンメチル化が免疫グロブリンクラススイッチに必要であることを明らかにしたのでここに報告する。

【方法】 8～12週齢のマウスから spleen を摘出し autoMACS を使用して B 細胞を分離した。分離した B 細胞に LPS、CD40L、rIL4 を加えて培養し免疫グロブリンクラススイッチを誘導した。タンパク質アルギニンメチル化の阻害剤として AdOx を使用した。刺激4日後に細胞と培養上清を回収し、クラススイッチした細胞は FACS にて検出し、培養上清中免疫グロブリン濃度は ELISA にて測定した。

【結果と考察】 spleen B 細胞を LPS、CD40L、rIL4 で刺激することで、IgG1 へのクラススイッチを誘導することができる。IgG1 へのクラススイッチ及び IgG1 の培養上清中への分泌は AdOx を加えることにより濃度依存的に抑制された。免疫グロブリンクラススイッチは細胞分裂が重要である。細胞分裂における AdOx の影響をみるために、細胞を CFSE ラベルし細胞分裂回数を FACS にて解析したところ、AdOx で処理をすると分裂回数は顕著に抑制されていた。また、分裂回数による IgG1 のクラススイッチも AdOx を加えることにより有意に減少していた。以上のことから、免疫グロブリンクラススイッチにタンパク質アルギニンメチル化は必要であり、そのメカニズムとして、主に細胞増殖を阻害することでクラススイッチを抑制していると考えられるが、同じ分裂回数においても IgG1 のクラススイッチが抑制されていることから、細胞増殖以外の DNA 組換えそのものにもタンパク質アルギニンメチル化は必要と考えられる。