

【目的】最近、研究代表者は、マウス及びヒトがん由来株化細胞を移植したマウスを用いた解析から、マクロファージなどの貪食細胞とがん細胞の間で形成される細胞間シグナルCD47-SIRP α 系を阻害する抗マウスSIRP α 抗体が、単独、もしくは既存の分子標的薬との併用により強力な抗腫瘍効果を発揮することを見出していた。しかしながら、マウスとヒトSIRP α のいずれにも反応性を示す抗SIRP α 抗体はこれまで存在せず、臨床応用を目指す上で重要な抗ヒトSIRP α 抗体の抗腫瘍剤としての有効性の確立、また、その作用機序の解明について、とりわけ、動物モデルを用いた解析がなされていなかった。そこで研究代表者らは、ヒトSIRP α を発現する免疫不全マウス(hSIRP α -Tgマウス)を用いることで、抗ヒトSIRP α 抗体の抗腫瘍剤としての有効性とその作用機序について解析を試みた。

【方法】本研究では、抗体医薬により標識されたがん細胞に対するhSIRP α -Tgマウス骨髄由来マクロファージによる貪食作用をCD47-SIRP α 結合の阻害活性を持つ抗ヒトSIRP α 抗体が促進するかについて検討した。また、ヒトB細胞リンパ腫由来株化細胞Rajiを皮下移植したhSIRP α -Tgマウスを用い、抗体医薬リツキシマブによるRaji腫瘍に対する抗腫瘍効果を*in vivo*において抗ヒトSIRP α 抗体が増強するかについて検討した。さらに、クロドロン酸内包リポソームをRaji細胞皮下移植後のhSIRP α -Tgマウスに投与し、マウス個体内からマクロファージを枯渇させた際、リツキシマブによる抗腫瘍効果を抗ヒトSIRP α 抗体が増強し得るかについて検討した。

【結果】CD47-SIRP α 結合を阻害する抗ヒトSIRP α 抗体が、がん抗原を認識し抗体依存性細胞貪食(ADCP)の誘導能を持つ抗体医薬によるがん細胞のマクロファージによる貪食作用をhSIRP α -Tgマウス骨髄由来マクロファージを用いることで増強することが明らかとなった。また、Raji細胞を皮下移植したhSIRP α -Tgマウスを用いた解析から、抗ヒトSIRP α 抗体がリツキシマブによる抗腫瘍効果を増強することが確認された。さらに、この*in vivo*における抗腫瘍効果には少なくともマクロファージが関与することが明らかとなった。従って、腫瘍モデル動物において、抗ヒトSIRP α 抗体がADCPの誘導能を持つ抗体医薬の抗腫瘍効果を増強する薬剤として有効性を示す可能性が高く、今後、ヒトSIRP α に作用する様々な薬剤の抗腫瘍剤としての薬効評価や作用機序の解明にhSIRP α -Tgマウスが有用であると考えられた。

hSIRP α -Tgマウスにおける抗ヒトSIRP α 抗体(SE12C3)によるリツキシマブ依存的な抗腫瘍効果の増強

