

【目的】 PD1/PDL1、CTLA4 を標的とした免疫チェックポイント阻害剤や、CD19、BCMA を標的としたキメラ抗原受容体導入 T 細胞 (CAR-T) 療法などのがん免疫療法の発展により、悪性腫瘍の治療成績は向上してきたが、一部の血液腫瘍を除き、固形腫瘍においては奏効率が低く、再発率も高いのが現状である。持続的な抗腫瘍効果が得られない主な原因の一つとして、腫瘍周囲の免疫抑制性の微小環境が挙げられ、様々な免疫抑制性細胞が腫瘍免疫応答活性を阻害し、有効性を減弱させている。中でも腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophage : TAM) は腫瘍内に豊富に存在し、様々なサイトカイン、ケモカイン産生などを通じて免疫抑制環境の誘導のみならず、血管新生、上皮間葉転換、がん幹細胞性の維持、遠隔転移をも司る。そのため、がん免疫療法の効果を高めるには TAM による免疫抑制シグナルの解除が重要であり、これまでに TAM を腫瘍微小環境から排除する手法が広く研究されている。近年、主にマクロファージにおいて、アポトーシスと異なり、ガスダーミン D (GSDMD) という因子を介して炎症性の細胞死を引き起こすパイロトーシスと呼ばれる細胞死のメカニズムが明らかになってきた。細胞内の細菌感染などを契機として炎症性カスパーゼが活性化され、GSDMD が切断されて活性化型が遊離することで、GSDMD が重合して細胞膜に孔を形成する。こうして出来た孔から、細胞が IL-1 や IL-18 などの様々な炎症誘導因子を放出しながら細胞死に陥ることで、周囲の炎症を惹起する。従ってこの生理反応を応用し、TAM にパイロトーシスを誘導することが出来れば、TAM の除去による免疫抑制シグナルの排除に加えて、腫瘍内に炎症を惹起することによって内在性免疫細胞の浸潤を促進し、抗腫瘍活性を増強することが期待でき、CAR-T 療法や免疫チェックポイント阻害剤の効果を高めることが可能となる。ガスダーミンのがん治療への応用に関して、ナノ粒子を用いて腫瘍内にガスダーミンを取り込ませる手法が報告されている。本研究では、より生理的にパイロトーシスを起こしやすく、炎症を惹起しやすい TAM を標的とした戦略を立てる。

【方法】 標的抗原にヒト及びマウスの CD163 を用いる。CD163 抗体と GSDMD の活性化型をリンカーで結合し、TAM に取り込まれた後に活性化型の GSDMD が抗体から遊離するように、抗体との間にフェーリン切断サイトを挿入し、TAM 内のフェーリンによって切断されるように設計し、CD163 を遺伝子導入した細胞株やヒト及びマウスのマクロファージに対する毒性を評価した。

【結果】 LDH assay を行い、パイロトーシスの誘導を評価したが、明らかな効果を認めなかった。GSDMD に変えて緑膿菌由来毒素 (PEA) を用いたところ、CD163 を遺伝子導入したヒト由来細胞株およびマクロファージに対して細胞傷害活性を認めた。

腫瘍関連マクロファージ (TAM) に対する免疫毒素の治療効果の概念図

