157 CAR遺伝子フリーT細胞で固形がんに効果を示す細胞治療

九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 機能組織化学講座　　新居　輝樹

本研究の目的は、免疫抑制を解除するマクロファージ医薬によって、T 細胞がもつ抗腫瘍効果のポテンシャルを引き出すことである。T 細胞の腫瘍への攻撃性をさらに高めるために開発された CAR-T 細胞療法でも、腫瘍の免疫抑制が大きな壁となり、現在のところ固形がんでの適応は得られていない。多くの時間と費用を要して作製された CAR-T 細胞で、全がん患者のうち 5%が該当する血液がんのみの治療では、その非効率性は否めない。そこで本研究では、①T 細胞に CAR 遺伝子を導入することなく②固形がんでも治療効果を発揮できる細胞治療法の確立に着手する。我々は今年度、腫瘍特異的に炎症を引き起こすことで腫瘍の免疫抑制を解除するマクロファージ医薬『MacTrigger』を開発した。この MacTrigger で腫瘍の免疫抑制を解除したのちに、T 細胞を投与することができれば固形がんでの治療効果も期待できるのではないかと考えた。本研究ではその MacTrigger のさらなる基礎的データの構築を行った。

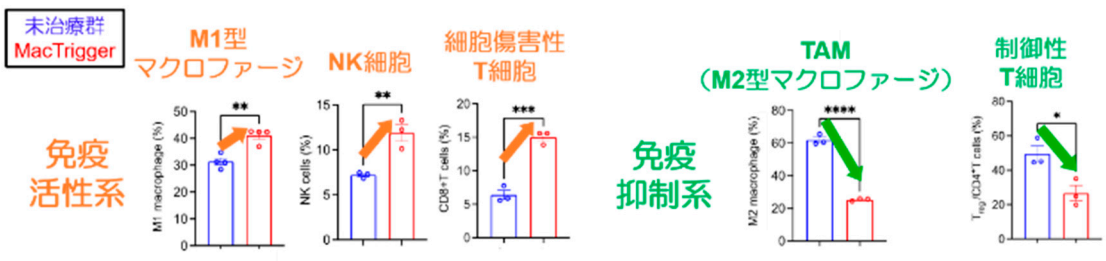
MacTrigger によるメカニズムを調べるため、腫瘍組織における免疫細胞の浸潤を評価した。固定および透過化後、細胞内サイトカイン染色用に蛍光標識抗体（PE 標識抗マウス TNF-α抗体、APC 標識抗マウス IFN-γ抗体、または APC 標識抗マウス TNF-α抗体）を加え、4℃で 30 分間インキュベートした。その後、細胞を 2 回洗浄し、FACS 緩衝液に再懸濁した。マクロファージ（F4/80$^+$および CD11b$^+$）、T 細胞（CD45$^+$および TCR-β$^+$）、好中球（CD45$^+$、CD11b$^+$および Ly6G$^+$）における TNF-α および IFN-γ 発現レベルをフローサイトメトリーで分析した。

MacTrigger 投与 4 日後および 8 日後に、4T1 および Colon-26 腫瘍の好中球およびマクロファージにおいて、より高い TNF-α 発現レベルが観察された。対照的に、T 細胞からの TNF-α 発現は Colon-26 腫瘍で増加した。さらに、T 細胞およびマクロファージからの IFN-γ 発現が増加した。この結果から、MacTrigger を介した PD-1 および PD-L1 の発現亢進のメカニズムとして考えられるのは、まず TNF-α の放出促進による腫瘍組織の炎症誘発であることが示唆された。次にマックトリガーからの TNF-α は、好中球、T 細胞、マクロファージなどいくつかの免疫細胞タイプに TNF-α や IFN-γ の高発現を促し、がん細胞やマクロファージにおける PD-L1 の発現を増加させる。その後、CD8$^+$T 細胞は炎症を起こした腫瘍組織に効率的に移動することができ、腫瘍組織内の CD8$^+$T 細胞で PD-1 の発現が高まる。MacTrigger は CD8$^+$T 細胞に腫瘍組織への攻撃を促すことができるが、がん細胞は PD-1/PD-L1 相互作用によって自らを守り、CD8$^+$T 細胞の攻撃効率を弱める可能性が高い。さらに、マクロファージ上の PD-L1 は、CD8$^+$T 細胞の攻撃能力を阻害することができる。

【発表】

1) Nii T, Yoshimi T, Taito K, Hijii S, Takata H, Kishimura A, Mori T, Ishida T, Katayama Y. Inflammation-triggering engineered macrophages (MacTriggers) are promising cell-based therapeutic avenues for chemoresistant solid tumors. Anticancer Research. 2025 Mar 28; 45(4):1395-405. Epub 2025 Mar 28. PMID: 40155021 DOI: 10.21873/anticanres.17525

2) Tanito K, Nii T, Wakuya K, Hamabe Y, Yoshimi T, Hosokawa T, Kishimura A, Mori T, Ishida T, Katayama Y. Inflammation-triggering engineered macrophages (MacTriggers) enhance reactivity of immune checkpoint inhibitor only in tumor tissues. Cancers. 2024 Nov 10; 16(22):3787. Epub 2024 Nov 10. PMID: 39594742 DOI: 10.3390/cancers16223787



MacTrigger によるがんの免疫抑制解除能