



自然免疫制御によるがん細胞の生存・維持の分子機構解明とその臨床応用



研究者所属・職名：大学院医学研究科・教授

ふりがな まとざき たかし

氏名：的崎 尚

主な採択課題：

- [基盤研究\(A\)「がん細胞の生存・維持の分子機構の解明」\(2018-2020\)](#)
- [基盤研究\(B\)「細胞間シグナルCD47-SIRPα系による生体機能調節の分子基盤」\(2014-2016\)](#)

分野：医化学、腫瘍生物学

キーワード：細胞間シグナル伝達、CD47-SIRPα系、マクロファージ、がん免疫監視、自然免疫

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

近年、がん細胞は、それを取り巻く細胞傷害性T細胞の機能抑制分子PD-1のリガンドであるPD-L1を高度に発現することで、T細胞による免疫監視と排除を強力に抑制することが明らかにされ、この機構に着目したPD-1/PD-L1系の阻害抗体が多様ながんの治療に有効であることが示されつつある（図1）。しかし、がん細胞がマクロファージ(MΦ)などの自然免疫系細胞に対して、どのように免疫監視を回避するのかその分子機構は不明であった。私共は、細胞間シグナルCD47-SIRPα系がMΦなど貪食細胞の機能を抑制的に制御することを見出していた。そこで、CD47-SIRPα系の腫瘍免疫制御における役割の解明を試みた。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

私共がCD47-SIRPα系に関して過去20年以上にわたる研究で得た知見に加え、共同研究者である大阪大学宮坂教授から供与された抗SIRPα抗体などの研究資材が研究を進める上で非常に役立った。さらに、抗ヒトSIRPα抗体の抗腫瘍効果を検証する際に、ヒトSIRPαを発現するマウスや免疫細胞ヒト化マウスの系を新たに確立するなどの工夫が必要であった。

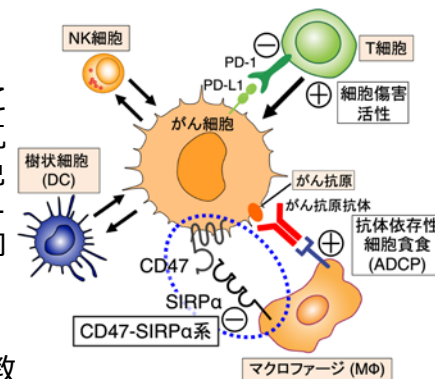


図1 がん免疫微小環境

自然免疫制御によるがん細胞の生存・維持の分子機構解明とその臨床応用

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

私共の研究グループでは、膜型分子であるSIRPαが同じく膜型分子であるCD47と細胞間シグナル系を形成し、免疫系や神経系における様々な生理機能の制御に重要であることを見出していた。特に、赤血球や血小板などに発現するCD47がMΦ上に発現するSIRPαに結合することにより、SIRPαの細胞内領域に結合する細胞質型チロシンホスファターゼであるShp-1を活性化し、MΦによるこれらの血球貪食を強く抑制することを明らかにしていた（図2 A）。

そこで、がん微小環境におけるMΦによるがん細胞の貪食・排除の制御においてもCD47-SIRPα系が重要であると考え検討を行った結果、CD47-SIRPα結合を阻害する抗SIRPα抗体が、MΦによるがん細胞の抗体依存性細胞貪食（ADCP）を高め、リツキシマブ（抗CD20抗体）など抗体医薬による腫瘍排除を増強することを明らかにした（図2 B右）。この結果から、がん細胞はCD47を高度に発現しSIRPαに作用することで、MΦの貪食を負に制御し、貪食細胞によるがん細胞の排除を回避する機序が存在することが考えられた（図2 B左）。さらに、ヒトSIRPαを発現するマウスを用いて、CD47-SIRPα結合を阻害する抗ヒトSIRPα抗体が、リツキシマブなど抗体医薬の効果を増強する新規の作用機序を持つ抗腫瘍剤として利用できることを明らかにした。また、ヒト腎がん、メラノーマ、骨髄性白血病細胞はSIRPαを高度に発現することを見出し、これらSIRPα発現がん細胞に対しては、抗SIRPα抗体の単独投与が「腫瘍に対するADCP活性の誘導」と「CD47-SIRPα結合による抑制の解除」という二重の作用により抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。

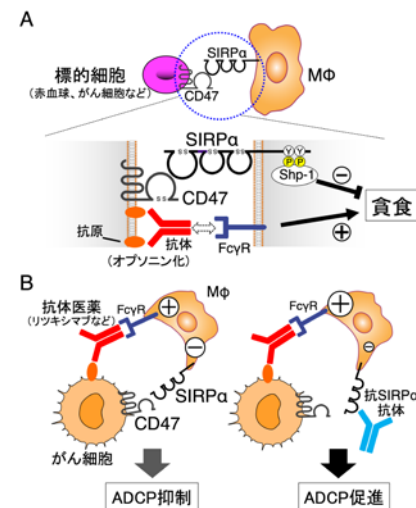


図2 CD47-SIRPα系によるマクロファージ貪食制御とがん治療への応用

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究により、がん細胞による自然免疫系細胞からの免疫監視の回避機序が新たに明らかとなったと言える。さらに、本研究の成果は、がんの革新的な治療法の開発に貢献することが期待される。一方、CD47-SIRPα系やその関連分子による腫瘍免疫制御のより詳細な分子機構の解明が必要である。最近、私共は、東京大学菅教授との共同研究によりSIRPαに特異的結合性を示す特殊環状ペプチド（図3）がCD47-SIRPα結合をアロステリックに阻害して抗体に匹敵する抗腫瘍効果を示すことを明らかにしており、次世代型のSIRPα阻害剤として臨床導入へ向けた研究開発を進めている。

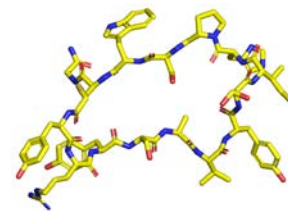


図3 SIRPα結合特殊環状ペプチド