

マクロファージが難治性腫瘍に与える影響の検討

大阪市立大学医学部 泌尿器病態学

西出 峻治

1. 諸言

近年、免疫チェックポイント阻害剤などの免疫療法が注目されているが、多くのがんでの奏効率は 10-30%前後であり決して十分ではない。その要因として、腫瘍内に多量に存在するマクロファージが低酸素の腫瘍環境において、腫瘍の増殖・転移を促進し、がん患者の生命予後を悪化させることがある^{1,2)}。われわれはこれまでに、プロリル水酸化酵素 (prolyl hydroxylase domain-containing protein : PHD) 阻害薬を用いて腫瘍環境を改善することを見出した。本研究では、PHD 阻害薬による腫瘍環境の改善、マクロファージの活性化が、難治性腫瘍の増殖をいかに抑制するか解明することを目的としている。

2. 方法

マウスにルイス肺がん (LLC) を担癌させるマウス腫瘍移植モデルを用いた。腫瘍環境改善薬として PHD 阻害薬 (Roxiadustat, Daprodustat, Molidustat, Vadadustat) を用いた。PHD 阻害薬を投与後 7 日目に腫瘍を摘出し、腫瘍内の腫瘍増殖に関わる因子について PCR 法等により遺伝子発現の解析を行った。さらにがん細胞のマクロファージによる貪食能に関わる分子 (CD47) の発現について免疫染色を用いて評価した。

3. 結果

LLC をマウスに移植する、皮下担癌マウスモデルに PHD 阻害薬を投与することで (図 1)、腫瘍血管の正常化を認め、PHD 阻害薬 4 種類ともに腫瘍環境の改善効果を認めた (図 2)。

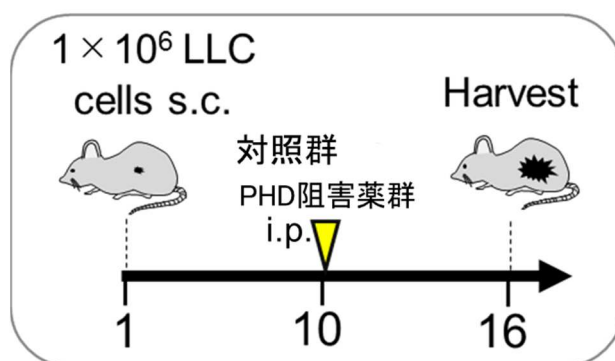


図1: 本研究の実験系

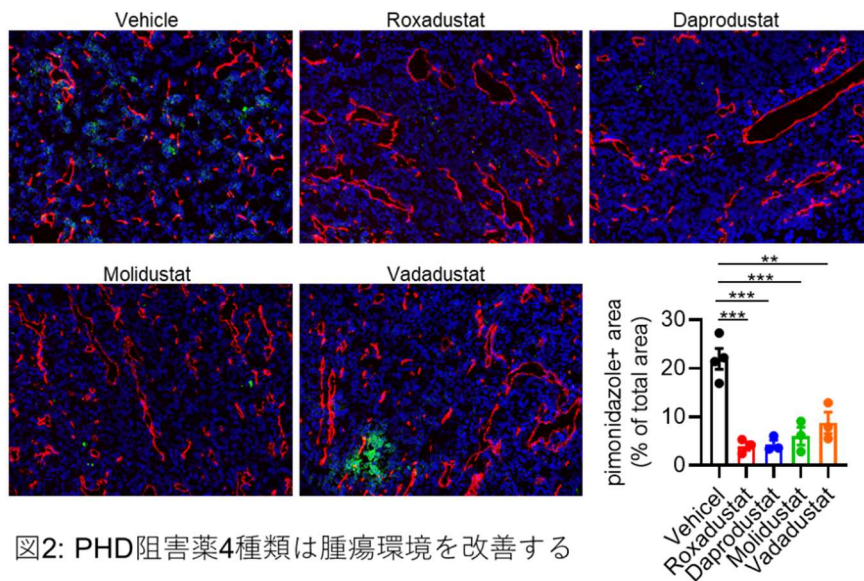


図2: PHD阻害薬4種類は腫瘍環境を改善する

次に qRT-PCR 解析においては、Vadadustat 投与群において腫瘍増殖に関連する Notch-Hey1 シグナルが対照群、Roxadustat 投与群、Daprodustat 投与群と比較し増加した (図 3)。

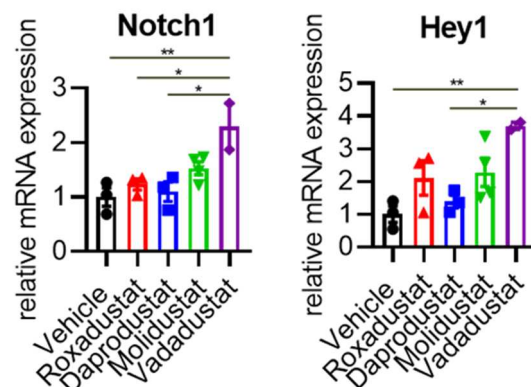


図3: VadadustatはNotch-Hey1を増殖させる

腫瘍増殖抑制については Roxadustat、Daprodustat、Molidustat 投与群に認めたが、Vadadustat 投与群の腫瘍増殖抑制効果は乏しく、PHD 阻害薬によって腫瘍増殖の抑制効果には差を認めた (図 4)。

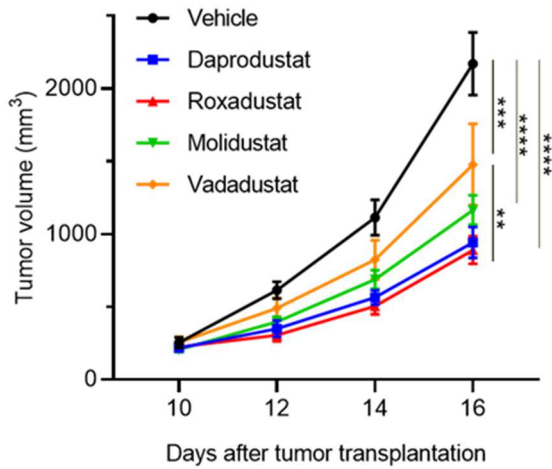


図4: PHD阻害薬4種類による腫瘍増殖曲線

さらに癌細胞がマクロファージへの抗原提示に関わる分子 (CD47) の発現について免疫染色を用いて評価したところ、PHD 阻害薬を投与した群において CD47 の発現が優位に低下していた (図 5)。

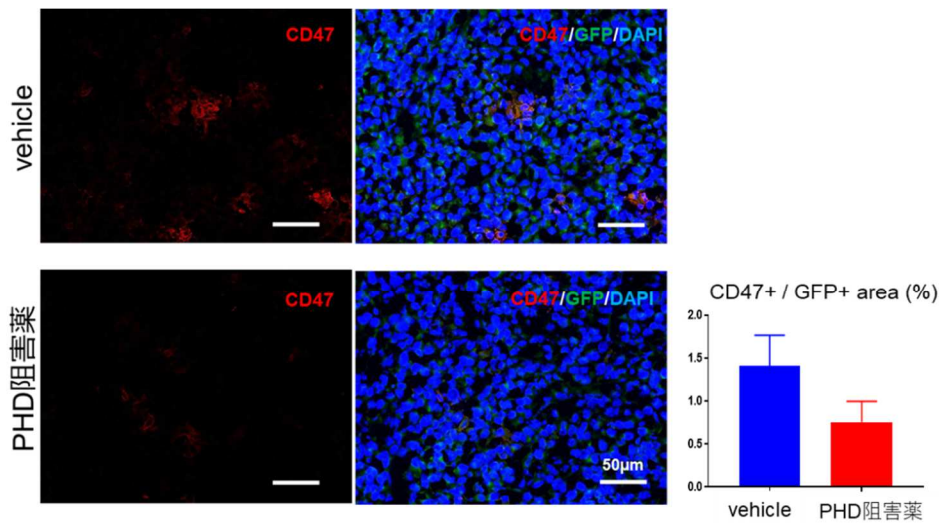


図5: PHD阻害薬投与により癌細胞のCD47発現は低下する

4.考察

マウス腫瘍移植モデルにおいて PHD 阻害薬を投与することで、腫瘍環境を改善し、腫瘍増殖を抑制しうることが明らかとなった。PHD 阻害薬 4 種類のうち Vadadustat 投与群では腫瘍増殖抑制効果が乏しかったが、PCR 法による遺伝子解析の結果、腫瘍増殖に関与する Notch-Hey1 シグナルが上昇していたことが原因と考えられた。

がん細胞の細胞膜に存在する CD47 発現により、がん細胞はマクロファージによる貪食能を低下させることが知られているが、PHD 阻害薬投与群ではがん細胞の CD47 発現が低

下していることが明らかとなった。これによりマクロファージによるがん細胞の貪食が活性化したことで、PHD 阻害薬投与群において腫瘍増殖が抑制された可能性が示唆された。

5.結語

PHD 阻害薬を投与することにより腫瘍環境を改善させ、がん細胞がマクロファージからの貪食から逃れるための CD47 発現を低下させることを明らかとした。本研究により、PHD 阻害薬によるマクロファージの貪食活性を基盤とした、難治性腫瘍に対する新たな免疫療法が拓かれると考える。

謝辞

本研究は、公益財団法人大阪難病研究財団の 2020 年度医学研究助成の援助（助成番号 26-2-28）を受けて行ったものであり、ここに厚く御礼申し上げます。

6.文献

- 1) Jain RK. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia. *Cancer Cell*. 2014; 26: 605-622.
- 2) Jin-Sung Park, Il-Kug Kim, Sangyeul Han, Intae Park, Chan Kim, Jeomil Bae, et al. Normalization of Tumor Vessels by Tie2 Activation and Ang2 Inhibition Enhances Drug Delivery and Produces a Favorable Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*. 2016; 30: 953-967.

7.成果発表

学会発表

- 西出峻治、浅井利大、香東昌宏、壁井和也、岩井友明、長沼俊秀、ほか. 経口腎性貧血治療薬による腫瘍免疫強化療法の開発. 第 108 回日本泌尿器科学会総会. 神戸 (WEB 開催) . 2020 年 12 月
- 西出峻治、浅井利大、香東昌宏、壁井和也、岩井友明、長沼俊秀、ほか. 新規腎性貧血治療薬 4 種類が腫瘍にもたらす影響の比較検討. 第 54 回日本臨床腎移植学会. 福島 (WEB 開催) . 2021 年 2 月