

がん種横断的治療を可能とするがん血管を標的とした免疫賦活化療法の確立

薬剤学研究室 山川 真希枝

【緒言】

近年、がん3大療法に加わる第4の治療法として、がん免疫療法が注目されている。がん免疫療法は宿主が有する免疫機能を利用した治療法であり、がん組織に対する免疫を賦活化することとがん微小環境で構築される免疫抑制機構を克服することの双方が重要であると考えられている。その上で近年、免疫抑制機構を克服可能な免疫チェックポイント阻害剤が登場し、幅広いがん種への適用が認められている。一方、免疫賦活化療法では、がん種ごとに適切な抗原を選択しなければならず、汎用性に優れた治療法の開発には至っていない。そこで我々は、がん種にとらわれない新たなワクチン抗原としてがん血管を構成する腫瘍血管内皮細胞 (Tumor Endothelial cells : TEC) に着目した。がん血管はがんの増殖や転移に必要な不可欠であり、がん治療における重要な標的であると考えられている。また、TECは由来が宿主の血管内皮細胞 (Endothelial cells : EC) であることから、がん種によらない共通のターゲットになると考えた。一方 TEC は、治療標的となる特異的な抗原が存在することが明らかとなっていない。そこで、抗原に対する特異的な免疫を誘導可能な樹状細胞 (Dendritic cells : DC) を用いたワクチン療法を考案した。本研究では、TECを抗原として利用した DC ワクチン療法が TEC 特異的な免疫誘導により、様々ながん種に適用可能な免疫賦活化療法となり得るのかを検証した。

【結果・考察】

1. TECモデルを抗原に用いた DC ワクチン療法による転移抑制効果と

抗原特異的な免疫誘導能の評価

はじめに、TECに治療標的となり得る特異的な抗原が存在している可能性について検証するために、*in vitro* 環境にて TEC モデルを再構築し、TECモデルを抗原に用いた DC ワクチン療法によるマウスメラノーマ細胞 (B16) の肺への転移抑制効果を評価した。その結果、未治療群や DC 単独で免疫した群では、著しい肺への転移が観察された。また、ECを抗原に用いた DC (EC/DC) を免疫した群においては、がんの転移がほとんど抑制されなかった。一方で、TECモデルを抗原に用いた DC (TEC/DC) を免疫した群では、顕著にがんの転移が抑制された (Fig. 1A)。したがって、TECモデルを抗原に用いた DC ワクチン療法によって EC を抗原に用いた場合では得られない転移抑制効果が発揮されることが示唆された。

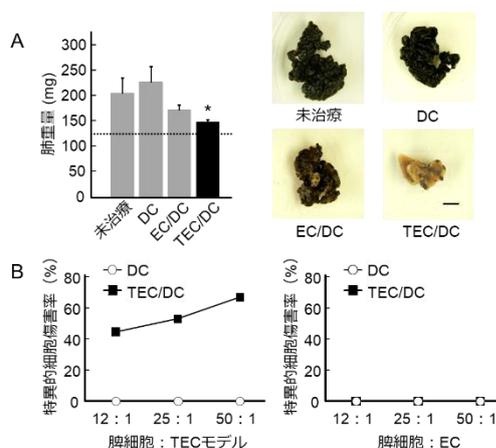


Fig.1: TECモデル特異的な免疫の誘導によるがんの転移抑制効果
A: TECモデルまたはECを抗原として用いたDCワクチン療法による転移抑制効果
(点線: 6週齢マウスの正常な肺重量, * $p < 0.05$ vs. DC免疫群、スケールバー: 5.0 mm)
B: 脾細胞が有するTECモデルまたはECに対する細胞傷害活性

続いて、TEC モデルを抗原に用いた DC ワクチン療法による、TEC モデル特異的な細胞傷害性 T 細胞の誘導を評価した。その結果、TEC/DC を免疫したマウスの脾細胞では TEC モデルに対する細胞比率依存的な細胞傷害活性が示された。一方で、EC に対する細胞傷害活性は示されなかった (Fig. 1B)。したがって TEC には、特異的な免疫を誘導可能な抗原が存在し、がん免疫療法の有用な標的となることが示唆された。

2. がん組織内の TEC を抗原に用いた DC ワクチン療法の有用性評価

従来の免疫賦活化療法では、がん種ごとに適切な治療方策が必要となるという課題があった。また、がん組織内の TEC は、がん微小環境下において性質が変化していくと考えられている。そこで、がん組織内の TEC を抗原に用いた DC ワクチン療法によってがん種にとらわれない転移抑制効果が発揮されるのか検証するために、異なるがん組織より分画した TEC を抗原に用いて転移抑制効果を比較検討した。その結果、B16 の転移した肺から分画した B16 由来 TEC を抗原に用いた DC (B16 由来 TEC/DC) の免疫によって、B16 の転移が有意に抑制された。さらに、移植したマウス結腸がん細胞 (Colon-26) 由来のがん組織から分画した Colon-26 由来 TEC を抗原に用いた DC (Colon-26 由来 TEC/DC) の免疫によっても、B16 の転移が顕著に抑制された (Fig. 2)。以上のことから、がん組織内の TEC はがん種によらず共通の抗原を発現していることが示唆された。TEC を抗原として利用した DC ワクチン療法は、汎用性の高いがん免疫賦活化療法となる可能性が示された。

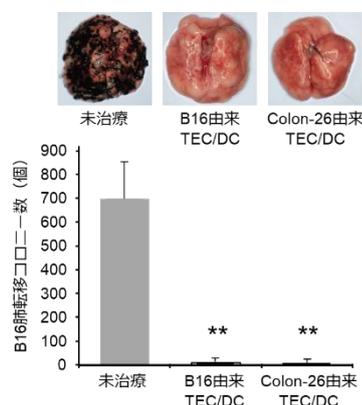


Fig. 2: 異なるがん組織より分画したTECを抗原として用いた DCワクチン療法によるがんの転移抑制効果
** $p < 0.01$ (vs. 未治療群)

【結論】

本研究において、TEC にはがん種によらない特異的な免疫を誘導可能な抗原が存在している可能性を示し、TEC を抗原として利用した DC ワクチン療法が優れた免疫賦活化療法となり得ることを明らかとした。本研究の成果は、幅広いがん患者に適用可能な新規がん治療法の開発に貢献すると考えている。

【本研究の誌上発表】

Yamakawa M., Nomura T., Yamagata M., Hirai T., Koizumi N., Maruyama K., Utoguchi N. DC-Based Immunotherapy Using Vascular Endothelial Cells Cultured in Conditioned Medium as a Vaccine Antigen Exerts an Anti-Tumor Effect by Inhibiting Angiogenesis. BPB Reports, Vol.2, No.6, p.99-105, 2019.