

CD47/SIRP α シグナルを標的とした がん免疫療法

Regulation of the functions of dendritic cells by SIRP α

齊藤 泰之¹ / 村田 陽二² / 的崎 尚³

Yasuyuki Saito Yoji Murata Takashi Matozaki

神戸大学大学院医学研究科生化学・分子生物学講座シグナル統合学分野講師¹ / 准教授² / 教授³

SUMMARY

がん細胞は腫瘍周囲に存在する免疫細胞との相互作用を介して免疫監視機構から逃れると考えられており、免疫応答の制御ががんの新しい治療戦略として注目されている。T細胞やNK細胞に加え、近年自然免疫細胞であるマクロファージや樹状細胞の重要性が注目されている。なかでもマクロファージや樹状細胞に高発現するSIRP α は、標的細胞に発現するCD47と結合することで(CD47/SIRP α シグナル)、標的細胞の貪食を阻害することから、自然免疫系のチェックポイントとして認識されつつある。近年、さまざまながんでCD47の高発現が報告され、CD47/SIRP α シグナルを標的とした

新たな分子標的治療の有効性が動物モデルにより実証されてきた。また、これらの薬剤は既存の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の効果を増強させることが見出された。さらに、CD47を標的とした薬剤に関しては造血器腫瘍や固形腫瘍に対する臨床試験がすでに開始されている。一方で、一部のがんでSIRP α が高発現しており、抗SIRP α 抗体などSIRP α を標的とした薬剤による抗腫瘍効果も見出されつつある。以上により、CD47/SIRP α シグナルを標的とした薬剤は、今後自然免疫系のチェックポイントを阻害する新たながん分子標的薬として実用化が期待される。

Tumor cells are thought to evade immune surveillance by interacting with immune cells in the tumor microenvironment and the regulation of such a microenvironment has attracted attention as a novel target for tumor immunotherapy. In addition to T cells and NK cells, macrophages and dendritic cells, which play a large role in innate immunity, have been thought to play an essential role in the elimination of tumor cells in recent years. In particular, signal regulatory protein α (SIRP α), which is highly expressed in macrophages and dendritic cells, has recently been shown to prevent the phagocytosis of target cells by binding to CD47 on target cells (CD47/SIRP α signaling) and is now being recognized as a checkpoint of innate immunity. Many studies have recently shown that CD47 is highly expressed on various types of tumors and targeting CD47/SIRP α signaling, such as an anti-CD47 antibody, successfully eradicates tumor cells by using animal models. Agents that target CD47/SIRP α signaling also enhance the anti-tumor effects of existing molecular targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. Moreover, several clinical studies of drugs targeting CD47 have started in hematological malignancies and solid tumors. On the other hand, it has recently demonstrated that some tumors highly express SIRP α and an antibody that targets SIRP α also promotes the anti-tumor effects by macrophages. As such, the CD47/SIRP α signaling is expected to be a novel molecular target for cancer immunotherapy in the future.

KEY WORDS

◆マクロファージ
macrophages

◆樹状細胞
dendritic cells

◆抗体依存性細胞
貪食
antibody-dependent
cellular phagocytosis

◆CD47
CD47

◆SIRP α
SIRP α

◆免疫チェック
ポイント
immune checkpoint

はじめに

近年がんや造血器悪性腫瘍に対する新たな治療戦略として、がん細胞を取り巻く免疫細胞や間質細胞で形成される「がん微小環境」を標的とした薬剤が注目されている¹⁾。なかでもT細胞に発現するprogrammed death-1 (PD-1)や細胞傷害性Tリンパ球抗原(cytotoxic T-lymphocyte antigen; CTLA)-4は、がん細胞や抗原提示細胞上のPD-1 ligand (PD-L)1やCD80/86と結合し、腫瘍反応性T細胞の活性化を負に制

御する。この経路を阻害するいわゆる「免疫チェックポイント阻害薬」の有効性が一部のがんで実証されていることから²⁾³⁾、現在「がん微小環境」を標的とした新たな薬剤の開発競争が世界中で行われている。

一方で、これら免疫細胞によるがん細胞への攻撃回避機構は獲得免疫細胞であるT細胞のみならず、自然免疫細胞、なかでもマクロファージや樹状細胞といった単核食細胞にも存在することが明らかになりつつある⁴⁾。本稿で紹介するがん細胞上のCD47とマクロファージ上のsignal regulatory protein α (SIRP α)による相互作用(CD47/SIRP α シグナル)