

TOPICS



マクロファージチェックポイント阻害

Blockade of macrophage checkpoint

竹中 克斗

愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学教授

はじめに

生体を外部からの異物の侵入や腫瘍から守る免疫監視機構としては、T細胞、natural killer(NK)細胞などリンパ球系が主要なエフェクター細胞として働いているが、その監視機構を制御するメカニズムには、免疫応答を活性化するアクセルと抑制するブレーキが存在する。特に抑制性のブレーキは「免疫チェックポイント(immune checkpoint)」として機能し、過剰な炎症や自己への免疫応答を抑制している。T細胞における免疫チェックポイントとしては、programmed death-1(PD-1)やcytotoxic T-lymphocyte antigen 4(CTLA-4)が知られているが、これらの抑制性受容体に、リガンドが結合すると、T細胞の増殖や細胞傷害活性が抑制される。がんは、この機構を利用して、宿主からの免疫応答から逃れており、免疫チェックポイント阻害薬は、このブレーキを遮断することによって、T細胞の腫瘍に対する免疫応答を高める治療法である。すでに、PD-1阻害薬、CTLA-4阻害薬は実地臨床に導入され、高い臨床効果を上げている。一方、自然免疫系のマクロファージも、異物や老化した細胞、傷害を受けた細胞を認識し、貪食によって除去する主要な免疫監視機構の一員である。マクロファージにも、その貪食能を負に制御するメカニズム(マクロファージチェックポイント)が存在することが明らかにされている¹⁾²⁾。この制御機構は、マクロファージ上に発現する受容体SIRPA(signal regulatory protein alpha)と、ほぼすべての細胞に発現するリガンドCD47がその役割を担っている。T細胞における免疫チェックポイント阻害薬と同様に、マクロファージにおいても、そのチェックポイントであるCD47-SIRPA結合を阻害することによって、マクロファージの抗腫瘍効果を高める目的で、次々に抗CD47抗体、抗SIRPA抗体、SIRPA結合蛋白が開発され、臨床試験が行われている。そのなかでも、CD47を標的としたHu5F9-G4抗体は、リツキシマブとの併用によって、B細胞性非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin lymphoma ; NHL)に強力かつ持続的な奏効をもたらしたとする臨床第I相試験の結果が2018年11月に報告され³⁾、今後の展開が期待されている。

マクロファージチェックポイント： SIRPA-CD47系による自己認識機構

CD47は細胞膜を5回貫通する1本鎖の糖蛋白で、免疫

グロブリンスーパーファミリーに属し、細胞外領域にIgVドメインをもつ。CD47はSIRPAの細胞外領域と結合するSIRPAリガンドである。CD47の発現は、造血系細胞全般、その他線維芽細胞、内皮細胞、上皮細胞など生体内の広範な細胞に発現する²⁾⁴⁾。一方、SIRPA(CD172a, SHPS-1, PTPNS1)は、主にマクロファージ、骨髄球系の細胞や神経系の細胞に発現している1本鎖のI型膜貫通性糖蛋白で、CD47と同様に免疫グロブリンスーパーファミリーに属する。CD47はSIRPAのリガンドである。SIRPAは、細胞外領域に3個の免疫グロブリン(Ig)様構造を、細胞内領域にはリン酸化を受けるチロシン残基をもつ(図1)。SIRPA-CD47系は、マクロファージの貪食制御における自己認識システム(マクロファージチェックポイント)として機能している。マクロファージ上に発現するSIRPAが、標的に発現するCD47と結合すれば自己と認識し、標的

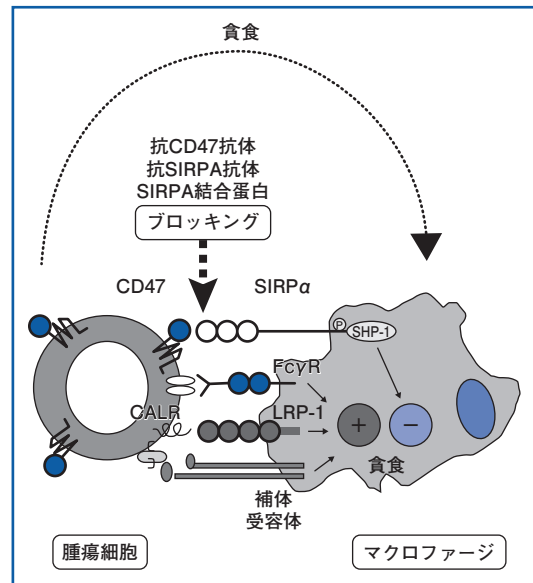


図1 マクロファージチェックポイント阻害薬におけるがん治療

マクロファージによる貪食は、補体受容体やFc受容体を介する貪食促進シグナルと、CD47-SIRPA結合シグナルによる貪食抑制シグナルのバランスによって規定される。マクロファージチェックポイント阻害薬は、CD47-SIRPA結合を阻害することによって、マクロファージの貪食抑制を解除し、マクロファージの腫瘍細胞貪食を促進することで効果を発揮する。