

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」  
(貪食細胞-がん細胞相互作用を制御する新たながん治療法の開発)
2. 研究開発代表者： 氏名 的崎 尚 (国立大学法人神戸大学 大学院医学研究科)
3. 研究開発の成果

近年、がんに対する治療法として、がん細胞特異的に作用する分子標的薬[チロシンキナーゼ阻害剤：イマニチブ、ゲフィニチブなど；抗体依存性細胞傷害活性を利用したモノクローナル抗体：リツキシマブ、トラスツズマブなど]の有用性が確立しつつあるが、依然としてがんは死因の第一位であり、より良い治療薬の開発が喫緊の課題となっている。また、分子標的薬に対する耐性や従来の抗がん剤とは異なる副作用などが問題となりつつあり、分子標的薬の更なる改良や開発も求められている。研究開発代表者は、これまでにマクロファージなどの貪食細胞に強く発現する膜型分子である SIRP $\alpha$ が、別の細胞上(標的細胞)に存在する膜型分子 CD47 と相互作用して細胞-細胞間のシグナルを伝達し、マクロファージや好中球による標的細胞の貪食を抑制的に制御することを明らかにしてきた。加えて、研究開発代表者は、がん細胞上に発現する CD47 と貪食細胞上の SIRP $\alpha$ との相互作用が、貪食細胞による抗体依存性細胞傷害活性を介したがん細胞の排除に対して抑制的な作用を示すことを見出していた。そこで本研究開発では、新たながん治療薬として、CD47 と SIRP $\alpha$ との相互作用を阻害し、且つ、抗体依存性細胞傷害活性を有する抗体医薬の持つ抗腫瘍効果を増強する薬剤の開発を目指した。その結果、CD47 と SIRP $\alpha$ との結合を阻害する活性を有する薬剤が、抗体医薬が対象とするがん細胞を移植した免疫不全マウスを用いた解析から、抗体依存性細胞傷害活性を持つ抗体医薬(がん抗原を特異的に認識する抗体)の抗腫瘍効果を増強することを、明らかにした。また、がん細胞および貪食細胞を用いた *in vitro* の解析から、抗体医薬により標識されたがん細胞に対する貪食細胞による貪食作用が、CD47-SIRP $\alpha$ 相互作用の阻害剤の存在下において著明に増強されることが明らかとなった。加えて、ある種のがん細胞を移植した腫瘍モデルマウスにおいては、CD47-SIRP $\alpha$ 相互作用の阻害剤の単独使用により腫瘍の増殖抑制を認め、他の抗腫瘍剤と併用することなく単独で阻害剤が抗腫瘍効果を発揮し得る可能性を見出した。この結果と一致して、*in vitro* の解析からも、阻害剤単独使用で抗腫瘍効果を認めたがん細胞に対しては、阻害剤単独での貪食細胞によるがん細胞の貪食を認めた。さらに、この阻害剤単独使用での抗腫瘍効果を認めた腫瘍モデルマウスの実験系を用い、いかなる免疫細胞が阻害剤を介した抗腫瘍効果に関与しているのかについて、特定の免疫細胞をマウス個体内から排除して検討したところ、貪食細胞に加え T 細胞などが重要な役割を果たす免疫細胞であることが示唆された。また、阻害剤のみでは抗腫瘍効果を示さないがん細胞を移植した腫瘍モデルマウスにおいて、抗体依存性細胞傷害活性とは異なる作用を介して抗腫瘍効果を示す分子標的薬と阻害剤との併用を試みたところ、分子標的薬による抗腫瘍効果が阻害剤により著明に増強されることを認めた。一方、薬剤を開発する上では、その副作用が問題となるが、阻害剤を野生型マウスに投与し、血液学・血液生化学的解析を行ったところ、著明な副作用は認められなかった。以上のことから、CD47-SIRP $\alpha$ 相互作用の阻害剤は、他の分子標的薬との併用、または、単独使用により抗腫瘍効果を示し得る新たながん治療薬となり得る可能性が高いと考えられ、製薬企業と臨床応用に向けた CD47-SIRP $\alpha$ 相互作用の阻害剤のさらなる研究開発を進めるに至った。