

# CAF によるプライミング作用が腫瘍免疫応答を増強する

名古屋大学医学部附属病院  
化学療法部 医員 宮井 雄基  
名古屋大学大学院医学系研究科  
腫瘍病理学 教授 榎本 篤

## 1. 研究の背景・目的

がん細胞や免疫細胞に多様性があるように、CAF にも多様性があることが昨今の単一細胞トランスクリプトーム解析より明らかとなった。これまでの研究では、CAF は腫瘍微小環境を免疫抑制的に形成し、免疫チェックポイント阻害薬の効果を減弱させることが示されている。しかし、申請者は Meflin の発現によって特徴づけられる CAF サブセットが抗 PD-1 抗体療法の効果を増強することを示した。一方で、この Meflin 陽性 CAF がどのようにして腫瘍免疫応答を増強するかは依然不明である。

申請者はこれまでに、Meflin リネージ特異的補体 C3 ノックアウトマウス(以下、Meflin-CRE / C3 floxed マウス)を作出し(未発表)、MC-38 細胞株皮下移植モデルを用いて、腫瘍における CD11b 陽性細胞の数や、抗 PD-1 抗体療法の効果を比較したところ、Meflin-CRE / C3 floxed マウスの腫瘍では CD11b 陽性細胞の浸潤が多く、抗 PD-1 抗体療法の効果が減弱するという結果を得ている(未発表)。

本研究は、CAF 多様性がもたらす腫瘍免疫制御の分子機序の端緒を明らかにし、腫瘍免疫を含む局所での免疫制御機構の本態の理解に資する知識的基盤を構築することを目的とする。

## 2. 研究の対象ならびに方法

### I. 補体 C3 が CD11b 陽性細胞の“動き”にどのように関わるかを検証する。

補体 C3 がどのように腫瘍内から CD11b 陽性細胞を排除するかは依然不明である。CD11b は CD18 と共に補体受容体 CR3 を構成し、補体 C3 の分解産物である iC3b の受容体と知られているが、腫瘍微小環境における iC3b-CD11b / CR3 シグナリングの役割は不明である。腹腔由来 CD11b 陽性細胞あるいは CD11b 陽性細胞株 THP-1 を用いて、補体あるいはその分解産物である iC3b の有無での CD11b 陽性細胞のトランスウェル上での移動能、浸潤能の変化を評価する。

II. 「免疫応答を増強する」 = 「CD11b 陽性細胞の排除」という関係を検証する。

Meflin 陽性 CAF における補体 C3 の発現が CD11b 陽性細胞を腫瘍内から排除し、腫瘍免疫を増強することは先に示したとおりだが、この現象が CD11b 陽性細胞を抗体や低分子化合物を用いて排除することで再現できるかを確認する。具体的には、通常、抗 PD-1 抗体療法の効果が弱い Meflin ノックアウト MC-38 皮下腫瘍に対し、抗 CD11b 抗体 (clone: MI/70) あるいは CD11b 部分アゴニスト (Leukadherin-1) を投与した場合に、コントロール群と比較して腫瘍内 CD11b 陽性細胞数が減少するかどうか、及び抗 PD-1 抗体療法の効果増強が見られ生存率が改善するかどうかを検証する。

3. 研究結果

I. 補体含有上清あるいは iC3b は CD11b 陽性細胞の浸潤を抑制する。

腹腔由来 CD11b 陽性細胞及び CD11b 陽性細胞株 THP-1 のいずれの細胞も補体 C3 存在下でトランスウェルの上層から下層への移動が抑制されることが示された。この抑制は補体分解産物 iC3b を添加するのみで再現が可能であった。

II. CD11b 陽性細胞の排除は抗 PD-1 抗体療法の効果を増強する。

抗 CD11b 抗体及び CD11b 部分アゴニストいずれを投与しても、腫瘍内浸潤 CD11b 陽性細胞は減少し、抗 PD-1 抗体療法の効果が増強し、生存期間も延長した。

4. 考察

補体 C3 の分解産物である iC3b が CD11b 陽性細胞を腫瘍内から排除する責任物質であることが示唆された。今後、排除の詳細の検討、具体的には負の走化性なのか移動能の低下なのか、あるいはどの様なシグナル伝達系を介した現象なのかの同定が課題に挙げられる。また、CD11b 陽性細胞を排除することで抗 PD-1 抗体療法の効果増強することが示されたが、ここを標的とした治療開発が既に米国で始まっており、今後の臨床開発が期待される。

5. 文献

Miyai et al., Life Sci. Alliance, 5:e202101230, 2022

Panni et al., Sci Transl Med., 11:eaau9240, 2019

6. 論文発表

特になし。