

粒子を貪食したマクロファージによる炎症を用いた新規がん治療戦略の開発

西東洋一¹、西村洋祐¹、藤原章雄²、中西義孝³、中島雄太^{1,4,5}

- 1) 熊本大学大学院先端科学研究部 生命分子・医用材料,
- 2) 熊本大学大学院生命科学研究部 細胞病理,
- 3) 熊本大学大学院先端科学研究部 マルチスケールプロセス,
- 4) 熊本大学 国際先端科学技術研究機構 (IROAST), 5) JST 創発研究者

【目的】マクロファージ (M ϕ) は代表的な貪食細胞であり、異物・病原体に対しては炎症を誘導し (M1 活性化)、創傷・組織欠損では抗炎症と組織修復を誘導する (M2 活性化)。腫瘍環境においては、腫瘍浸潤 M ϕ (TAM) が抗腫瘍免疫を抑制し腫瘍増殖を促進する (M2 活性化)。一方で、人工関節等の体内留置では M ϕ が人工関節摩耗粉を貪食し強力な持続的な炎症反応を誘導する (M1 活性化)。この人工関節摩耗粉による炎症の抑制を目的に行なった我々の解析では、特定径の粒子が M ϕ に強力な炎症を誘導することがわかった。そこで、当該径の粒子を M ϕ に貪食させ、炎症を誘導することで腫瘍細胞を傷害する新しいがん治療戦略が可能ではないかと考え、本解析を行った。

【方法】径 0.1~20 μ m で球形の polymethylmethacrylate (PMMA) 粒子を培地に混和し、マウス M ϕ 細胞株 (RAW264)、マウス腹腔 M ϕ (mPM) 及び健常ヒト単球由来 M ϕ (hMDM) に添加・貪食させ、24 時間後の培養上清中の TNF α を ELISA で測定し、各 M ϕ に最も TNF α を分泌させる粒子径を選定した。それぞれの M ϕ に当該粒子を添加し、24 時間後に培養上清を回収した。次に、各上清を肺癌細胞株 (マウス: LLC, ヒト: A549) に添加し、24 時間後に腫瘍細胞株の増殖と細胞傷害を WST8 assay、LDL assay で解析した。また、粒子の腫瘍細胞への直接作用を確認するため、当該粒子を各肺癌細胞株に直接添加し、24 時間後に WST8 アッセイ、LDL アッセイで解析した。

【結果と考察】貪食した M ϕ に TNF α を最も分泌させる粒子径は、RAW264 では 0.43 μ m, mPM と hMDM では 0.8 μ m で、3 種細胞間で近接していた。当該粒子を貪食した M ϕ の培養上清は、肺癌細胞株へ添加 (0.43 μ m \rightarrow RAW264; 培養上清 \rightarrow LLC, 0.8 μ m \rightarrow hMDM; 培養上清 \rightarrow A549) することで有意な細胞傷害 (LDL assay)・増殖抑制効果 (WST8 assay) がみられた。しかし、粒子を肺癌細胞株に直接添加しても同様の効果はみられなかった。以上から、当該径の治療用粒子を作製し、腫瘍局所の TAM に貪食させることができれば、TAM を炎症性 (M2 \rightarrow M1 活性化) へ誘導することで腫瘍増殖促進的な作用を解除し、抗腫瘍効果の発揮させる治療戦略が有効であるという基礎的知見を得た。現在、担癌マウスの in vivo 投与モデルの解析を進めている。