

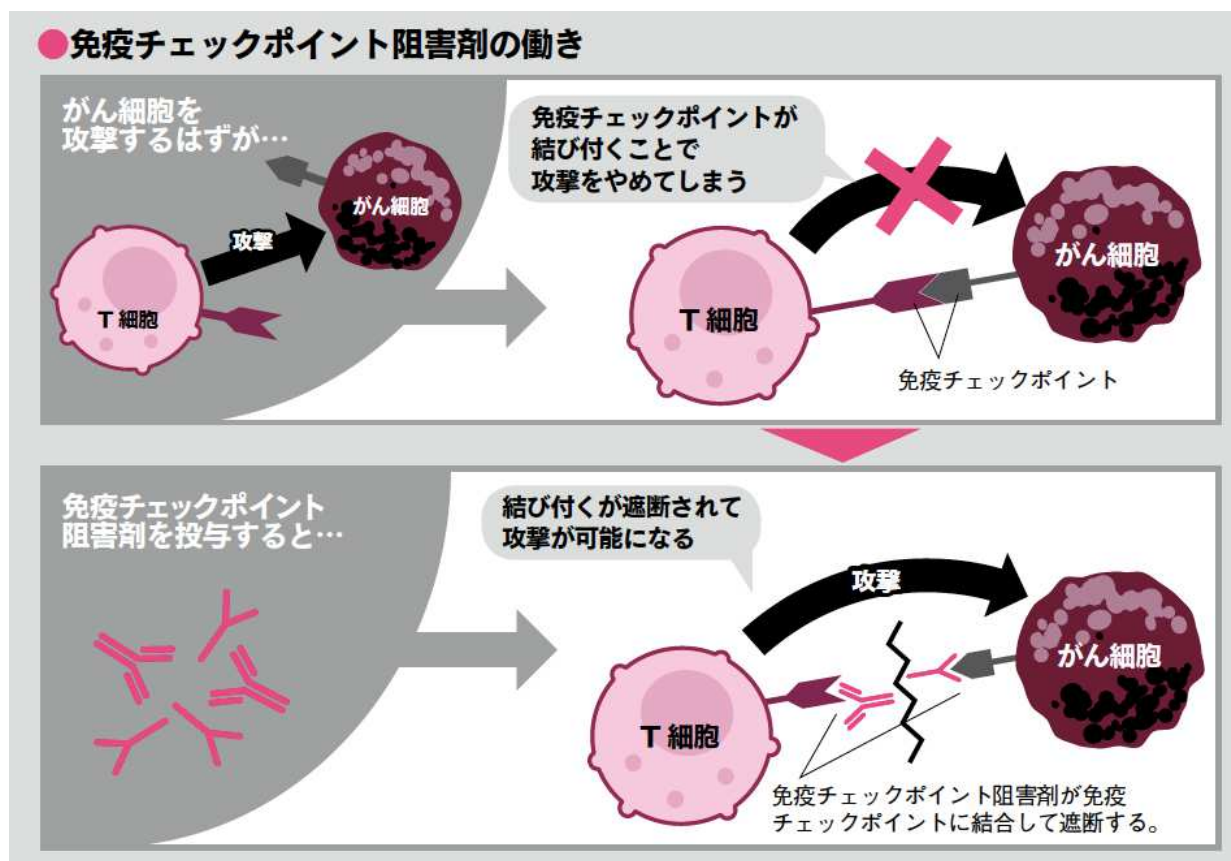
Tumor-Associated Macrophages Regulate PD-1/PD-L1

Immunosuppression

Pu Y, Ji Q. Front Immunol. 2022 May 3;13:874589.doi:10.3389/fimmu.2022.874589.

抄読会 Feb, 6, 2023

抗PD-1/PD-L1免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は各種悪性腫瘍の治療戦略に欠かせないkey drugとなってきた。しかしながらICI投与にても治療抵抗性を示し腫瘍増大してしまう癌患者を経験することがある。腫瘍関連マクロファージ(TAM)はPD-1/PD-L1免疫経路の制御に重要な役割を果たしている。このreviewではTAMによるPD-1/PD-L1免疫経路制御のメカニズムと役割についてまとめ、さらにICIの効果を改善させるための治療としてのTAMに対する各種アプローチ(TAMを枯渇させる、TAMの再教育、TAMから放出されるケモカインへの介入など)について述べる。



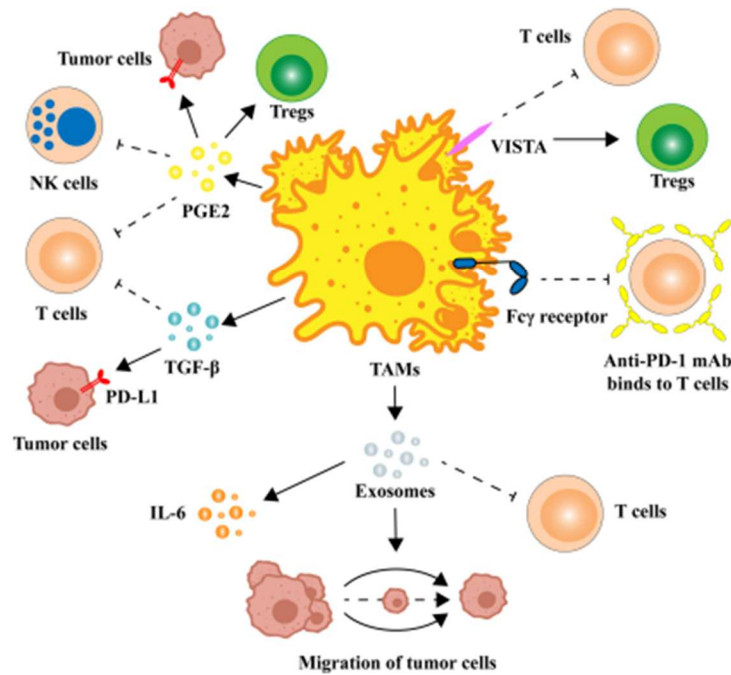
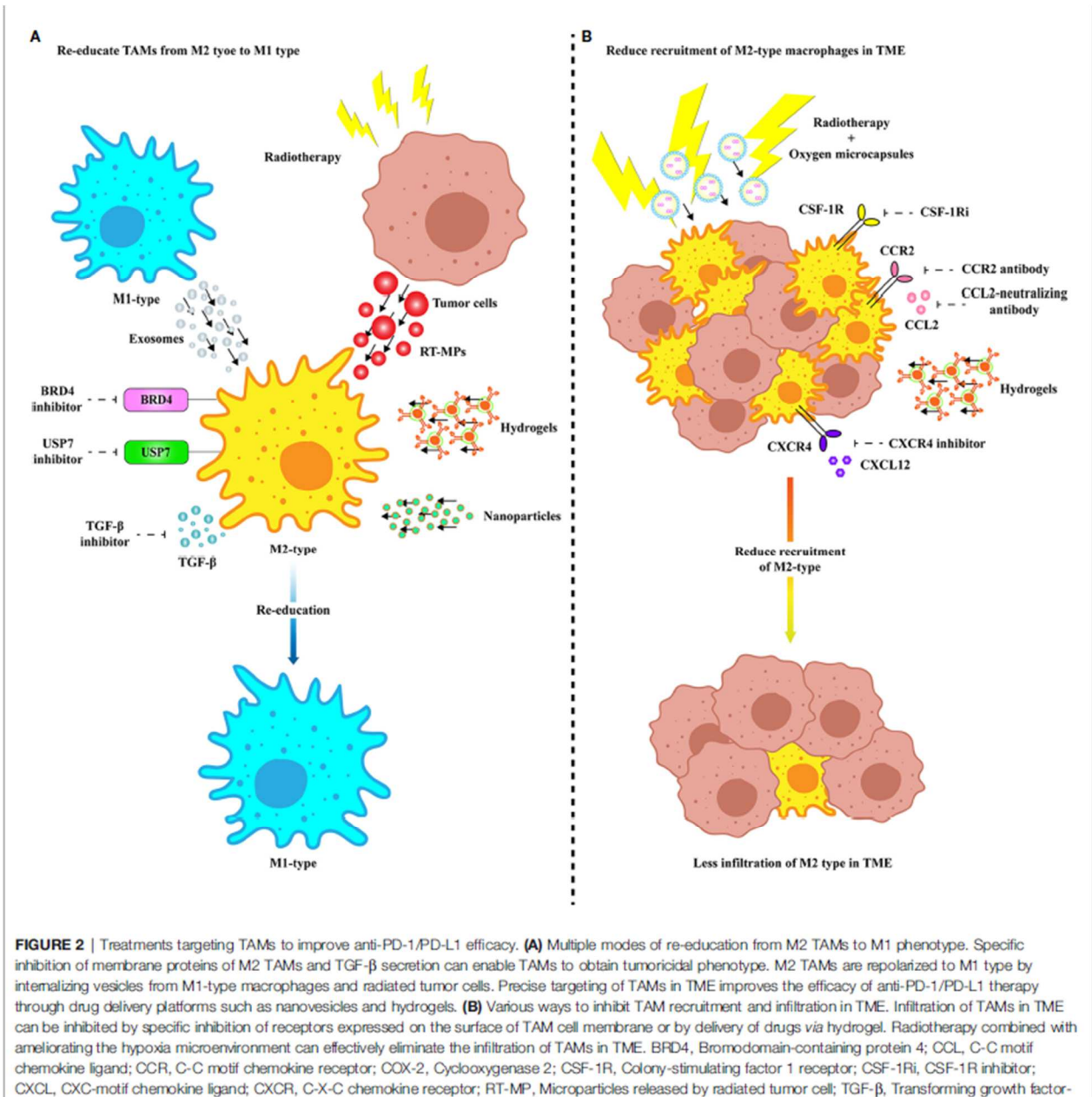


FIGURE 1 | Multiple ways in which TAMs regulate the expression and function of PD-1/PD-L1. TAMs can release a variety of cytokines to alter the TME, such as TGF- β and PGE2. There are also homologous immune checkpoint ligands on the surface of TAMs that can block anti-PD-1/PD-L1 immune efficacy. M2 TAM-derived exosomes are also potentially associated with PD-1/PD-L1 inhibitors. IL, interleukin; mAb, monoclonal antibody; NK cell, natural killer cell; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death ligand-1; PGE2, prostaglandin E2; TAM, tumor-associated macrophage; TGF- β , transforming growth factor- β ; Treg, regulatory T cell; VISTA, V-domain Ig-containing suppressor of T-cell activation.

上記はICIの効果を阻害するTAMの各種機序についてのまとめ、このTAMはM2 TAMである。

1. TAMから放出されるサイトカインによりTGF- β とPGE2が活性され、T細胞活性化の阻害と腫瘍細胞のさらなるPD-L1発現を促す。
2. TAM表面に発現するV-domain Ig-containing suppressor of T-cell activation (VISTA)はT細胞の増殖を抑制し、かつTregの機能を保持する。
3. TAMから放出される各種Exosomeが a) 腫瘍細胞のmigrationを促進する (PI3K-AKT pathway)、 b)Exosome内にあるmiRNAがcytotoxic CD8 T cellの活性を抑制する。

このように、TAMはICIの効果を阻害する多系統の経路を持っている。それゆえ、TAMを標的とすることはICIの効果改善となるおおきなインパクトとなる可能性がある。



PD-1/PD-L1免疫チェックポイント阻害薬の効果をあげるためのTAMへの各種アプローチ

PD-1/PD-L1免疫チェックポイント阻害薬の効果をあげるためのTAMへの各種アプローチ

1. M2 TAMを枯渇させる

- ・マクロファージの増加、分化、メンテナンスに重要なColony-stimulating factor 1 receptor (CSF-1R)の自己リン酸化をブロックすることによりM2 TAMを枯渇させる。

2. M2 TAMの再教育

- ・ Bromodomain containing protein (BRD4)はNF- κ Bシグナル伝達系を活性化させてC-C motif chemokine ligand 2(CCL2)を発現させマクロファージの誘導を行うが、その阻害によりM2からM1への変換が生じる
- ・ Ubiquitin-specific protease 7 (USP7)はDNA傷害とエピジェネティックな継代を制御しているが、M2 TAMで高発現している。その阻害によりM2からM1への変換が生じる
- ・ C-C motif chemokine receptor 2(CCR2)/CCL2 interactionの阻害
- ・ 放射線治療により腫瘍から放出される微粒粒子(RT-MPs)はJAK-STATとMARK伝達系を活性化することによってM1への変換を生じさせる。

Take Home Message

- ・ ICIは高価な薬剤であり、有効な症例の選別はやはり必要と考える。
- ・ 現在TAMをtargetとする手法は、TAMを枯渇させることとTAMの再教育(M2からM1へ)の2つが主流であり各種治験が行われておりある程度の結果はでてきているものの、TAMの多彩な機能や複雑な腫瘍微小環境のため、非常に有効な治療報告はまだでていない。今後さらに研究が進む領域と考える。

(査読者 柳川直樹)