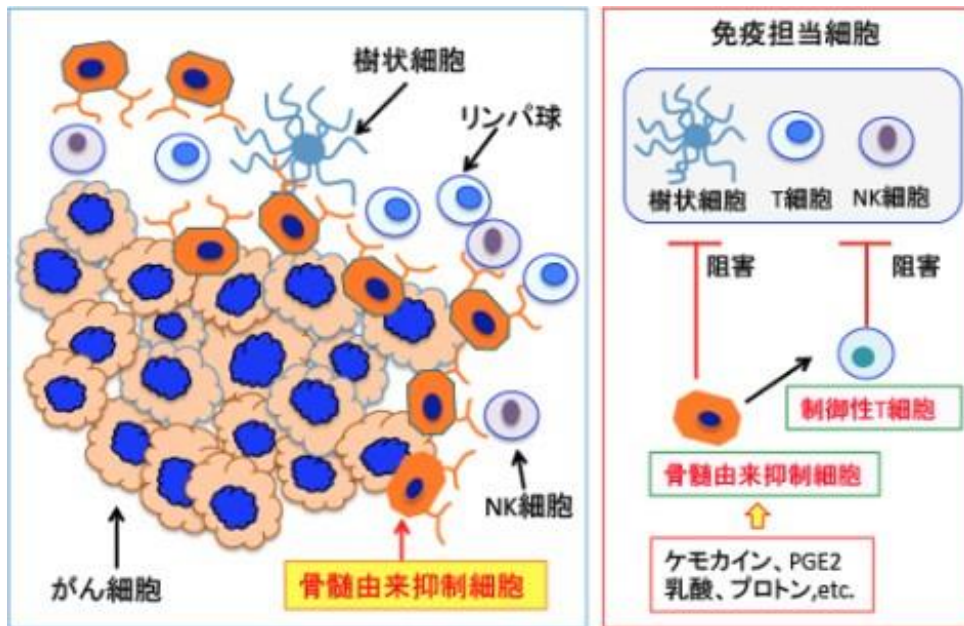


骨髄由来免疫抑制細胞 (myeloid derived suppressor cells) (MDSC)



骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) は未熟な骨髄細胞で、Treg (制御性 T 細胞) と双璧をなす、強力かつ多様な免疫抑制細胞です。

正常な状態では、マクロファージ、樹状細胞、顆粒球といった免疫系の細胞群に分化していきますが、ガンになると この分化が阻害され、体内に MDSC が増えてしまいます。

そして、その増加した MDSC は、ガン細胞から分泌されるエクソソーム (RNA を分解する多タンパク複合体) および ガン細胞から産生されるサイトカインやケモカイン、可溶性分子が、骨髄系前駆細胞に働いて誘導され、ガン化が進むにつれ、脾臓、骨髄、末梢血、ガン周囲に現れ、ガンの目に見えない壁として機能します。

たとえば、抗原非特異的に T 細胞の免疫を阻止し、T 細胞のサイトカイン産生を減少させる、あるいは増加を阻止して、T 細胞をアナジー (不活性化して再び同じ抗原に出会っても反応できない状態) またはアポトーシスへと導くこともその 1 つ。

更に、NK 細胞を阻害し、Treg (制御性 T 細胞) を増やすことも知られていて、異常に増加すると、ガン細胞の周りをブロックしてしまいます。すると、免疫細胞はガンに近づくことができませんから、ガンは有利な条件下で、安心して成長することができるというわけです。

また、MDSC は感染や外傷によっても誘導されるため、ガンの進展における炎症の関与においても重要な存在です。最近の研究では、ガン細胞が MDSC を骨髄からガン細胞周囲へと誘引することが示唆されています。

MDSC を標的にする治療法と薬剤を以下に示しました。

機序	薬剤	略号	商品名	備考
1. MDSC の分化誘導	オールトランス型レチノイン酸 (all-trans retinoic acid)	ATRA	ベサノイド	1 カプセル 690.8 円。
	25-hydroxyvitamin D3		カルシトリオール	安価、0.5 μg1 カプセル 55.3 円。
2. MDSC の直接障害 (除去)	Docetaxel (ドセタキセル)	DTX	タキソテール	20mg1 本 15471 円。
	Fluorouracil (フルオロウラシル)	5-FU	5-FU	250mg 注 1 本 337 円。
	Gemcitabine (ゲミシタビン)	GEM	ジェムザール	200mg 注 1 本 3284 円。

3. MDSC 発達の抑制 (血管内皮増殖因子阻害)	Bevacuzumab(ベバシズマブ)		アバスチン	血管新生阻害。血管内皮増殖因子 (VEGF) を阻害するヒト化モノクローナル抗体。高価で1本 100mg41738円。
	Sunitinib(スニチニブ)		スーテント	PDGFR, VEGFR, KIT, FLT3 RET 等を抑制するマルチキナーゼ阻害剤。高価で1カプセル 7482.4円。
4. MDSC の活性低下	Celecoxib(セレコキシブ)		セレコックス錠	アルギナーゼ 1 減少、COX2 阻害剤。セレコックス錠。安価で 100mg 錠 1 錠 68.5円。
	Sildenafil(シルデナフィール)		レバチオ	アルギナーゼ 1 減少、PDE-5 阻害剤。レバチオ。1 錠 1213.5円。
	Zoledronate(ゾレドロネート)		ゾメタ、リクラスト、ゾレドロン酸	MMP-9 減少、 $\gamma$ $\delta$ T 細胞の増殖、活性化因子ビスホスフォネート製剤。ゾメタは 5ml 1 本 28075円。

注釈 1：薬品の薬価格は 2016 年 4 月時点のものです。

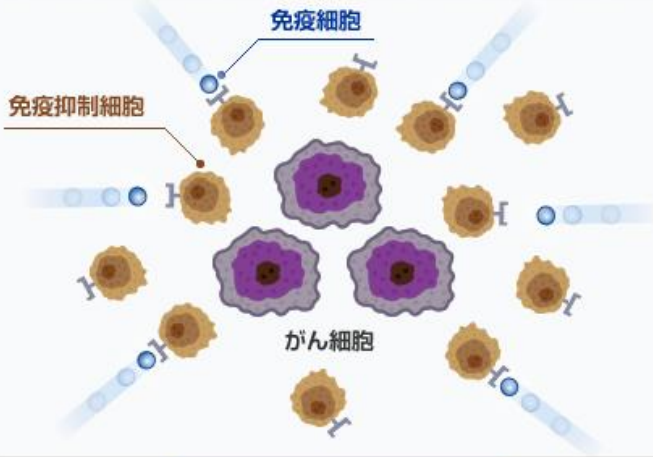
注釈 2：アルギナーゼ 1：酵素である Arginase-1 は、骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) で高発現しており、MDSC の腫瘍微小環境への集積がしばしば確認されています。MDSC 上の Arginase-1 は L-アルギニンから尿素への変換を触媒し、T 細胞の活性化・分化に必須の栄養を欠乏させます。

注釈 3：マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) は、蛋白分解酵素の一種で、種々の疾患と関連が報告されており、これらの中でも最も研究が進んでいるのが腫瘍との関連です。固形腫瘍がある一定以上大きくなるためには、腫瘍に栄養や酸素を供給するための血管新生が必要です。MMPs は血管周囲の基底膜を分解することにより血管新生を促進することが知られており、腫瘍の増殖への関わりが理解されています。

注釈 4：ゾレドロン酸は、多発性骨髄腫や前立腺がん等の悪性腫瘍による骨破壊を抑制します。悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療にも用いられ、骨転移に起因する癌性疼痛を改善します。ビスホスフォネートは  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の増殖、活性化因子です。ビスホスフォネートが骨髄腫や癌の骨転移に有効なのは、破骨細胞を抑制することだけでなく、 $\gamma$   $\delta$  T 細胞が誘導され、癌細胞を殺傷するなどの作用によることが推測されています。

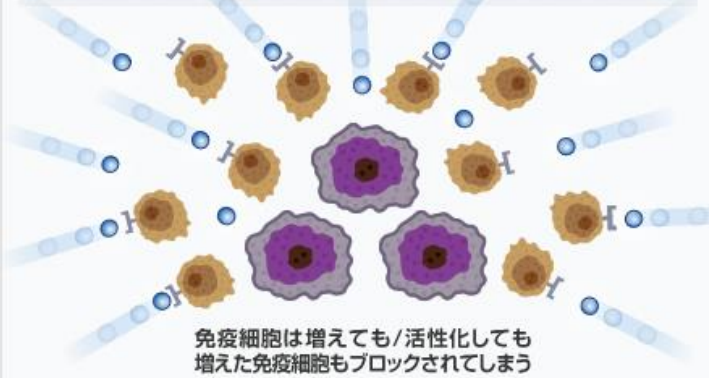
次の図も骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の働きを示したものです。

免疫抑制細胞により、免疫がブロックされている状態



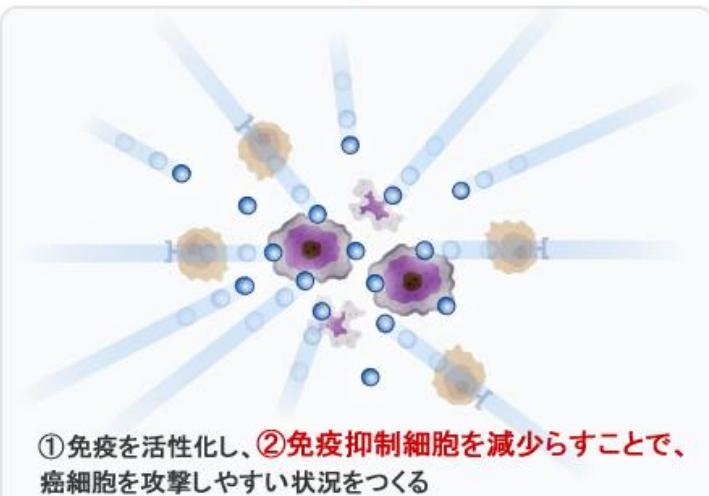
単に免疫細胞が  
活性化しても

単に免疫を活性化するだけでは、免疫抑制細胞により、免疫が癌細胞に働かない



免疫細胞が攻撃できず、増殖・転移する

免疫抑制細胞を  
減らすことで



終了