

学術紹介：

Boiling Histotripsy によるメラノーマ治療でのアブスコパル効果における樹状細胞の関与

山田 樺菜子・鈴木 亮*

*帝京大学 薬学部

集束超音波 (FUS)^{†1} は、超音波エネルギーを小さな焦点に集中させて腫瘍組織を加熱し断片化する¹⁾ことで、腫瘍内の免疫反応を高めることができる²⁾。近年では、高压で数ミリ秒の FUS パルス波を利用した Boiling Histotripsy (BH)^{†2} が研究されている。実際に、この BH を利用することで腫瘍細胞が破壊できる³⁻⁴⁾。しかし、BH でのがん治療において、抗腫瘍免疫の活性化、特に樹状細胞 (DC) の機能に及ぼす影響やメカニズムについては未だ解明に至っていない。今回、BH が、腫瘍抗原の放出、DC の抗原取り込み、成熟化、そして最終的な T 細胞の活性化に至る一連の免疫応答に与える影響について検討した論文⁵⁾ が発表されたので紹介する。

本研究では、腫瘍関連抗原のモデルとして蛍光タンパク質である ZsGreen (ZsG) を安定発現するメラノーマ細胞株 (B16F10-ZsG 細胞) を使用し、抗腫瘍免疫の誘導メカニズム解析が行われている。B16F10-ZsG 細胞 (4×10^5 個) を C57BL/6J マウス (雄性, 8~10 週齢) の両側背部に皮下投与し、14 日後に模擬治療または片側の腫瘍に超音波ガイド下 BH 治療を行った (模擬治療条件: 腫瘍を 37°C, 6 分間水浴, BH 治療条件: 中心周波数 1.1 MHz, 最大負圧 = 21 MPa, パルス繰り返し周波数 = 4 Hz, パルス長 = 3 ms, 10 秒間照射。シングルエレメントの治療トランスデューサー H-101 (直径 64 mm, 曲率半径 63.2 mm, Sonic Concepts Inc., Bothell, WA))。その結果、治療を受けた側の腫瘍および直接治療されていない対側腫瘍においても腫瘍体積が有意に抑制された。このことより、局所療法である BH 治療が遠隔部位の腫瘍組織にも効果を及ぼすアブスコパル効果^{†3} を示すことが確認された。このようなアブスコパル効果が得られたのは、がん関連抗原が BH の治療を行っていない遠隔腫瘍の腫瘍流入領域リンパ節 (Tumor

Draining Lymph Node; TDLN)^{†4} に移行して抗腫瘍免疫が誘導された可能性が考えられた。そこで、治療側および遠隔腫瘍組織の TDLN においてモデル抗原である ZsG を取り込んだ白血球 (CD45⁺ 細胞) 割合を評価した。その結果、治療側の TDLN での抗原取り込みが認められたものの、遠隔腫瘍組織の TDLN での取り込みは認められなかった。このことから、BH により腫瘍関連抗原が全身に放出されているわけでないことが示された。次に、治療側の TDLN で抗原を取り込んだ細胞が抗原を取り込んでいるのかを評価した。その結果、DC, B 細胞, マクロファージ, 単球, 顆粒球などの抗原提示細胞および貪食細胞が抗原を取り込むことが明らかとなった。この検討において DC による ZsG 取り込み割合が高かったため、ZsG を取り込んだ DC のサブセット解析を行った。

B16F10-ZsG 細胞をマウスの片側背部に皮下投与し、BH 治療を行った。BH 治療 24 時間後の TDLN において ZsG を取り込んだ標準型 1 型樹状細胞 (cDC1), 標準型 2 型樹状細胞 (cDC2)^{†5} を解析した。その結果、BH により cDC1, cDC2 の両方で ZsG の取り込みが増強した。また、cDC1, cDC2 表面上の T 細胞活性化共刺激分子である CD86 発現が有意に増加したことから、BH により TDLN における cDC1, cDC2 の成熟化が増強されることが判明した。次に、腫瘍抗原の取り込みによる cDC の成熟化を検討するため、抗原を取り込んでいない ZsG⁻cDC1 や ZsG⁻cDC2 に着目した。その結果、ZsG⁻cDC1 および ZsG⁻cDC2 細胞表面上の CD86 発現は、疑似治療群と BH 治療群で変化は認められなかった。このことから、cDC の成熟化は抗原の取り込みに依存することが判明した。

そこで次に、腫瘍抗原の取り込み量と cDC 成熟化の相関を検討したところ、疑似治療群および BH 治療群の両方において、CD86 の発現強度と ZsG 取り込み量の相関は認められなかった。これらのことから、CD86 の発現増加には BH 後にがん細胞から放出されるダメージ関連分子パターン

(DAMPs)^{†6}などの追加刺激が必要であることが示唆された。

最後に、抗腫瘍効果に重要な細胞性免疫を誘導するために抗原の交差提示を誘導する cDC1 が腫瘍内で抗原を取り込んで TDLN に移動しているのか、リンパ管を通じて TDLN に流入した遊離の抗原を取り込むのかについて検討した。本検討では、組織常在型 (CD8α⁺) cDC1 および遊走型 (CD103⁺) cDC1 の ZsG 取り込みを検討している。その結果、BH により TDLN 内の ZsG を取り込んだ組織常在型 (CD8α⁺) cDC1 および遊走型 (CD103⁺) cDC1 の割合が有意に増加した。一方で、BH による TDLN での遊走型 (CD103⁺) cDC1 の細胞数、ZsG を取り込んだ cDC1 中の遊走型 (CD103⁺) cDC1 の割合に変化は認められなかった。このことより、BH によりがん細胞から放出された遊離の抗原が、TDLN に流入し、TDLN 内で cDC1 により取り込まれたことを示唆している。そのため、BH の治療条件を決定する上で腫瘍内の cDC 傷害を考慮しなくてもよいと考えられる。すなわち、BH による腫瘍組織の破碎で腫瘍関連抗原と DAMPs が放出され、TDLN に流入させることがアブスコパル効果に有用であると考えられる。

今回紹介した研究は、BH のアブスコパル効果と、腫瘍関連抗原による樹状細胞の成熟化のメカニズムを解明し、BH がメラノーマに対する新たな治療戦略になるものと期待される。

参考文献

- 1) Williams R.P., Simon J.C., Khokhlova V.A., Sapozhnikov O.A., Khokhlova T.D.: The histotripsy spectrum: Differences and similarities in techniques and instrumentation. *Int J Hyperthermia*, 40: 2233720, 2023.
- 2) Sheybani N.D., Price R.J.: Perspectives on recent progress in focused ultrasound immunotherapy. *Theranostics*, 9: 7749-7758, 2019.
- 3) Hendricks-Wenger A., Hutchison R., Vlaisavljevich E., Allen I.C.: Immunological effects of histotripsy for cancer therapy. *Front Oncol*, 11: 681629, 2021.
- 4) Schade G.R., Wang Y.N., D'Andrea S., Hwang J.H., Liles W.C., Khokhlova T.D.: Boiling histotripsy ablation

of renal cell carcinoma in the Eker Rat promotes a systemic inflammatory response. *Ultrasound Med Biol*, 45: 137-147, 2019.

- 5) Thim E.A., Kitzlinger L.E., Rivera-Escalera F., Mathew A.S., Elliott M.R., Bullock T.N.J., Price R.J.: Focused ultrasound ablation of melanoma with boiling histotripsy yields abscopal tumor control and antigen-dependent dendritic cell activation. *Theranostics*, 14: 1647-1661, 2024.

用語解説

^{†1} **集束超音波**：波の干渉を利用し超音波のエネルギーを任意の 1 点に集束することで、集束ポイントの組織傷害や加熱が可能となる。集束超音波システムは、湾曲したトランスデューサーで超音波を集束するものと、複数のトランスデューサーから超音波を発信し集束点を作るものの 2 種類が存在する。

^{†2} **Boiling Histotripsy**: histotripsy は「histo = 組織」と「tripsy = 粉碎術」を合わせた造語で、組織破碎と訳される。体外から照射した集束超音波パルスが引き起こすキャビテーションによって組織を機械的に破壊・死滅させる、非侵襲性・非熱的アブレーション技術であり、がん治療において注目を集めている。

^{†3} **アブスコパル効果**：「Ab = 遠く」と「Scopal = 狙いを定める」を合わせた造語で、遠達効果と訳される。局所療法が遠くの病巣にも効果を及ぼす現象である。

^{†4} **腫瘍流入領域リンパ節 (Tumor Draining Lymph Node; TDLN)**：腫瘍のすぐ下流にあり、腫瘍関連抗原が流入するリンパ節。

^{†5} **cDC1, cDC2**：標準型／従来型 DC (cDC) には、標準型 1 型 DC (cDC1) と標準型 2 型 DC (cDC2) の 2 つの主要なサブセットが存在する。cDC1 は、外因性抗原の交差提示に特化して、ナイーブ CD8⁺ T 細胞が細胞傷害性 T 細胞 (CTL) エフェクター機能を獲得するように誘導する。cDC2 は、MHC クラス II 上の抗原提示を介したナイーブ CD4⁺ T 細胞 (ヘルパー T 細胞) のプライミングに関与する。

^{†6} **ダメージ関連分子パターン (DAMPs)**：主に細胞壊死 (ネクローシス) を起こした細胞から放出され、急性炎症・慢性炎症の要因になっていると考えられる物質。HMGB1, 熱ショックタンパク質, 細胞外マトリックス分解産物, ベータアミロイド, 酸化型 LDL, 酸化リン脂質, 二本鎖 DNA, ミトコンドリア由来ペプチド, ミ

トコンドリア DNA などが知られ、それ単独または他の免疫賦活化因子とともに危険信号として免疫の活性化を引き起こす。

利益相反に関する開示：

著者に利益相反状態は認められなかった。

Mini-review:

**The Involvement of Dendritic Cells in the
Abscopal Effect of Melanoma Treatment using
Boiling Histotripsy**

KANAKO YAMADA, RYO SUZUKI*

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University 2-11-1
Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

*Corresponding author: r-suzuki@pharm.teikyo-u.ac.jp

Key Words: Boiling Histotripsy, Ultrasound,
Abscopal effect, Dendritic cells, Anti-tumor
immune response

Received: 25 April, 2025

Accepted: 27 May, 2025