

2020年11月

<海外文献紹介>

## **Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies.**

「老化細胞除去 CAR T 細胞療法の有効性」

**Corina Amor, et al.**

**Nature. 583: 127-132 (2020).**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555459/>

今月の海外文献紹介は、がん治療でもちいられる CAR (キメラ抗原受容体) T 細胞を応用した老化細胞除去効果についての報告です。

まず、著者らは、「抗がん剤治療誘導性の老化細胞」、「がん遺伝子誘導性の老化細胞」、「長期複製誘導性の老化細胞」を対象に、それぞれ KP ( $Kras^{G12D};p53^{-/-}$ ) 肺腺がん抗がん剤治療モデルマウス (MEK 阻害剤・CDK4/6 阻害剤処置)、Nras<sup>G12V</sup> 発現肝がんモデルマウス、肝星細胞長期培養モデル細胞および四塩化炭素投与肝硬変モデルマウスをもちいて RNA-seq・免疫染色を実施し、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体 (uPAR) をこれらの老化細胞に特異的な細胞膜貫通タンパク質マーカーとして見出しています (余談ですが、分泌性 uPAR (suPAR)、uPAR リガンドの uPA、その他関連分子の tPA や PAI-1 は SASP 因子として既に報告されています)。

そこで、著者らは、uPAR を認識する CAR T 細胞を作製し、上記モデルマウスへ投与し、その効果を *in vivo* で検証し、それぞれ老化細胞の除去に成功したと報告しています。特に、肝の線維化については、四塩化炭素誘導性のものも、食事性の非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) についても、その症状が大幅に改善されたと報告しています。

著者らは、ヒトの肝炎誘導性の線維化組織、C 型肝炎ウイルス感染後の線維化組織においても、uPAR の発現が確認されていることを示し、これらにも uPAR を認識する CAR T 細胞療法が有効であろうと示唆しています。

サプリメントデータでは、体重と体温の変化、FACS 解析をもちいた免疫細胞の動

態変化、血中サイトカイン量変化の詳細を示しています。

今回の結果では、がんおよび肝線維化治療における老化細胞除去 CAR T 細胞の併用の有効性を示しています。uPAR を標的にしたことで、老化細胞による細胞外基質恒常性の破綻を抑止あるいは改善しているものと推察されます。これまで老化細胞による SASP の焦点はサイトカインやケモカインといった炎症性シグナル分子であったのに対して、今回の焦点は新しい着眼点ともいえます。今後、老化細胞による細胞外基質分解酵素群 (matrix metalloproteinase: MMP) の役割による血管新生などを誘導するニッチ恒常性の変容メカニズムが明らかにされ、SASP 研究ならびに老化細胞研究がさらに発展していくことを期待させる報告でした。

(文責：石井恭正)