

微生物及免疫學研究所專題討論摘要

Speaker : 謝依均

Time : 13:10-14:00, May 4th, 2022

Commentator : 吳沅樺 醫師

Place : Room 601

Title : 合併放射線療法促使腫瘤內訊號調控蛋白 α 基因缺失的巨噬細胞能夠活化抗癌特異性毒殺性 T 細胞

Authors : Zhen Bian, Lei Shi, Koby Kidder, Ke Zen, Charlie Garnett-Benson & Yuan Liu

Journal : *Nat. Commun.* 12, 3229 (2021)

BACKGROUND 放射線治療是目前常見的癌症療法之一，過去人們普遍認為使用放射線治療後能夠誘發抗腫瘤相關的免疫反應。然而，事實上臨床目前只有少數案例呈現這樣的結果。因此，作者們想釐清在腫瘤微環境中是什麼樣的機制抑制了抗腫瘤相關的免疫反應。訊號調控蛋白 α 為膜蛋白的一種，並大量表現於骨髓群系細胞（如：巨噬細胞等）。當巨噬細胞膜上的訊號調控蛋白 α 與癌細胞表面的跨膜蛋白 CD47 結合後，會抑制巨噬細胞吞噬腫瘤的能力，使癌細胞能夠逃脫人體免疫。有趣的是先前有研究指出，不論癌細胞的跨膜蛋白 CD47 含量有多少，當巨噬細胞缺乏訊號調控蛋白 α 基因時，此種基因缺失的巨噬細胞可以被前驅發炎因子給活化，同時還能促進吞噬能力。因此，作者們想探討合併放射線治療無法誘導抗腫瘤相關的免疫反應，訊號調控蛋白 α 是否在其中扮演了關鍵的角色。

METHODS 作者們首先將大腸癌細胞(MC38)和胰臟癌細胞(Pan02 和 PKC)分別注射至正常小鼠和訊號調控蛋白 α 基因缺失的小鼠體內。當腫瘤經過 8Gy 強度的放射線照射後，作者們分別使用了流式細胞儀、免疫組織化學染色以及 NanoString 基因分析等方法去觀測腫瘤微環境中免疫細胞在控制組以及變異組的表現分別為何。此外，研究團隊也採用了冷光活體光學影像系統去監測調控蛋白 α 基因缺失的巨噬細胞是否可以清除小鼠局部區域的腫瘤，以及緩解癌細胞轉移的現象。

RESULTS 作者們在訊號調控蛋白 α 缺失的小鼠組別中發現局部區域的腫瘤可以被清除，透過使用抑制巨噬細胞活性的抗體得知在上述現象中巨噬細胞扮演不可或缺的角色。同時，作者們也發現訊號調控蛋白 α 基因缺失的巨噬細胞主要透過作為抗原呈現細胞誘導毒殺性 T 細胞大量表現將局部腫瘤清除，而不是常理推估的吞噬作用。另外，在訊號調控蛋白 α 缺失的小鼠體內也觀察到除了局部腫瘤能夠被清除，腫瘤轉移的狀況也受到抑制，還展現了長效性抗腫瘤的免疫力。

CONCLUSIONS 本篇研究揭露出一項重要的機轉—腫瘤內訊號調控蛋白 α 缺失的巨噬細胞有助於促進放射線治療的額外效用，因此提供了一個以巨噬細胞表面的訊號調控蛋白 α 為發展基礎的免疫治療策略。

REFERENCES

1. Ngwa, W. et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat. Rev. Cancer* 18, 313–322 (2018).
2. Veillette, A. et al. SIRP α –CD47 immune checkpoint blockade in anticancer therapy. *Trends Immunol.* 39, 173–184 (2018).
3. Bian, Z. et al. Cd47-Sirpalha interaction and IL-10 constrain inflammation-induced macrophage phagocytosis of healthy self-cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 113, E5434–E5443 (2016).