

B20250228\_01\_Illinois

光が細胞死を標的にし、レーザー精度で免疫応答を誘発

光を使用して厄介な細胞の死を正確に標的とする新しい方法は、癌や炎症性疾患の新たな理解と治療法を解き放つ可能性がある。イリノイ大学アーバナシャンペーン校(University of Illinois Urbana-Champaign)の研究者が報告している。



ネクロプトーシス(necroptosis)として知られる炎症性細胞死は、病気に対する体内武器庫の重要な規制ツール。ただし、一部の病気では、プロセスが混乱する可能性がある。例えば、ガン細胞は炎症シグナルを抑制し、死を免れることができる。

「通常、ガンの治療では薬理的誘導を使用して細胞を殺すが、これらの化学物質は組織全体に拡散する傾向があり、正確な場所に封じ込めるのが困難である。われわれは細胞を光に反応させることができ、光ビームを1つの細胞よりも小さく集束させることができる。このようにして、光を使用して細胞を非常に正確に標的にし、その死の経路をオンにすることができる」と、研究リーダー、アイオワ大学の生化学教授、Kai Zhang は話している。

研究チームは、細胞を光に反応させるために、オプトジェネティクスと呼ばれる方法を使用している。チームは、植物から光活性化遺伝子を借りて腸内細胞培養に挿入し、ネクロプトーシスを制御するタンパク質である RIPK3 の遺伝子に結合させた。

「活性化されると、RIPK3 はオリゴマー化を経験する。つまり、タンパク質複合体のクラスターを形成する。われわれの光感受性タンパク質は、ブルーライトにさらされるとクラスター化する。つまり、光感受性タンパク質が集まるように引き起こすことで、RIPK3 が集まってオリゴマー化し、それが活性化経路を模倣する方法である」と、Journal of Molecular Biology に掲載された論文の筆頭著者、大学院生の Teak-Jung Oh は説明している。

しかし、細胞を殺すこと自体が唯一の目標ではない。炎症性細胞死経路を誘導すると、細胞を機械的あるいは化学的に完全に殺すのではなく、免疫系の反応を誘発させる。破裂した細胞は、サイトカインと呼ばれる化学物質を放出し、近くの細胞を刺激し、免疫系が脅威を特定して攻撃する方法に重要な役割を果たす白血球である T 細胞を引き付ける、と Zhang は話している。

「特定のガン細胞タイプは、T 細胞が動員されないか、動員されたとしてもそれを脅威として認識せず、ガン領域に浸潤しない局所免疫抑制環境を作り出す。しかし、ネクロプトーシスによって一部のガン細胞を開放することで、この免疫抑制環境を調節し、T 細胞がガンを認識して攻撃するように訓練するのに役立つことを望んでいる」と、イリノイ州のガンセンタのメンバー、Zhang は話している。

光遺伝学的(オプトジェネティック)システムは直接組織に光を送達する必要があるため、皮膚より深い組織でのヒトの臨床応用は現状では、限界がある。しかし、イリノイ大学のグループは、ガンや

その他の炎症性疾患におけるネクロトーシスと免疫応答をさらに研究するために、次にマウスにシステムを実装することを計画している。また、免疫療法に向けたT細胞のトレーニングに対するin vitro プラットフォームの可能性についてもさらに調査する。

「ネクロトーシスの細胞シグナル伝達経路を理解することは特に重要である。と言うのは、ネクロトーシスは神経変性疾患や炎症性腸疾患などの疾患に関与していることが知られているからである。ネクロトーシスがこれらの疾患の進行にどのように影響するかを知ることは重要である。また、分子メカニズムを知らなければ、進行を遅らせるために何を狙えばいいのか、本当にはわからない」と Oh は話した。