

がん免疫療法のリバーズTRによる 腫瘍免疫学の進歩

河上 裕

はじめに

2013年、腫瘍免疫学とがん免疫療法の当時の知見をまとめた実験医学増刊号「腫瘍免疫学とがん免疫療法」を出版、その後、免疫チェックポイント阻害薬が悪性黒色腫で承認され、臨床試験では複数のがんで治療効果が認められ、2016年には実験医学増刊号「がん免疫療法：腫瘍免疫学の最新知見から治療法のアップデートまで」を出版し、研究者だけでなく、免疫チェックポイント阻害薬の臨床展開を期待した多くの医療関係者から好評をいただいた。あれから3年、基礎から臨床まで腫瘍免疫学の発展には目を見張るものがある。2018年ノーベル生理学・医学賞は「*Discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation*」として、それぞれPD-1とCTLA4の先駆的研究を行った京都大学の本庶佑博士とテキサス大学MD AndersonがんセンターのJames P Allison博士が受賞された。もともとがん治療の開発ではなく、T細胞の調節機構の基礎研究が重要な創薬につながった。一方、今や、マルチオミックス解析などの新技術を駆使することにより、免疫介入を行った症例の臨床検体を用いた解析から新たな科学的発見や概念の創出も可能になっている。

現在、免疫チェックポイント阻害薬は約10種類のがんで、遺伝子改変T細胞を用いるCAR-T養子免疫療法はB細胞性造血器腫瘍で承認されている。免疫チェックポイント阻害薬は他の治療が無効の進行がんに対しても治療効果を示す場合があり、効いた症例では比較的效果が持続的なことが特徴である。一方、免疫チェックポイント阻害薬単独投与の奏効率は多くのがんで10～20%程度であり、臨床的には、治療前や早期に効果を予測するバイオマーカーの同定と治療法改良による効果改善が課題となっており、そのために、がん免疫病態のさらなる解明が期待されている（図1）。明確な有効例と無効例が分けられる免疫チェックポイント阻害薬におけるリバーストランスレーショナル（TR）研究は、免疫によるがん細胞排除機構、および抵抗性機構の観点から、ヒト腫瘍免疫学を大幅に発展させた。ヒトがん免疫病態のさらなる解明は、将来、PD-L1発現や突然変異数などよりも優れた臨床バイオマーカーの同定につながるであろう。また、さまざまな複合がん免疫療法の臨床試験がすでに進行中であり、PD-1/PD-L1抗体を基軸として、すでにCTLA4抗体、化学療法、放射線治療、抗VEGF治療などとの併用療法が承認され

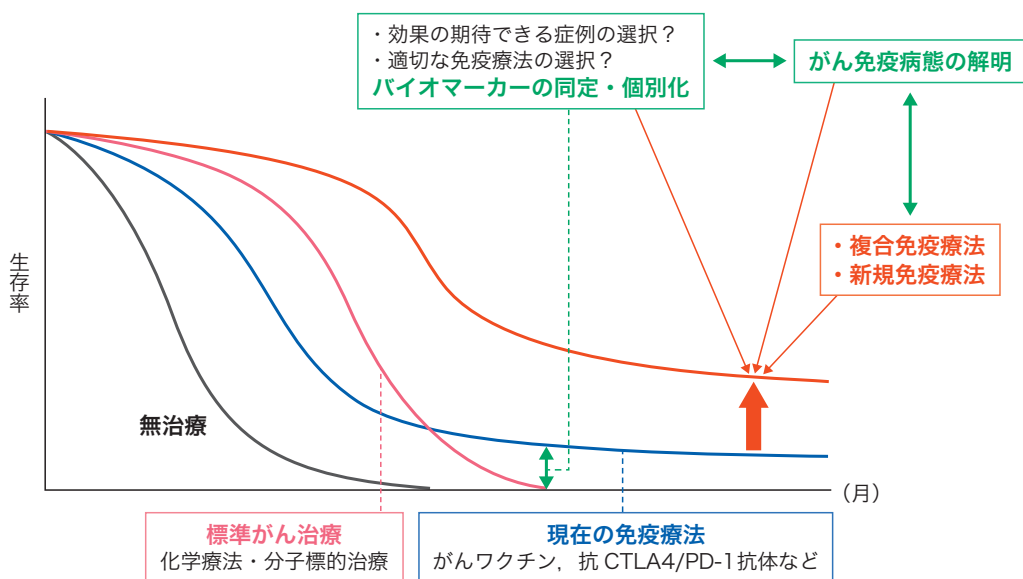


図1 がん免疫療法における臨床的課題

ている。このような背景で、最近の膨大な基礎と臨床の最新知見を紹介する書籍の必要性が高まり、本書の企画に至った。

がん免疫病態の多様性

腫瘍免疫学の目的はがんという疾患の免疫病態を明らかにすることにある。一方、日本で第一死因であるがんに対する予防・診断・治療という医療課題の解決は重要であり、腫瘍免疫学の貢献も期待されている。腫瘍免疫学とがん免疫療法は、免疫チェックポイント阻害薬も含めて双方向性に発展してきた。がん予防における免疫監視や免疫逃避機構の理解とその臨床応用、がんにおける免疫の診断的価値、および免疫介入によるがん治療が期待されている。がんの免疫状態は、免疫療法だけでなく、広くがん治療の反応性にも関係することがわかりつつある。

がん免疫病態の個人差には、がん細胞の遺伝子異常（症例ごとに異なるパッセンジャーDNA突然変異由来のネオ抗原に対する抗腫瘍T細胞誘導、がん遺伝子・シグナル活性化による免疫抑制系の作動、T細胞誘導に重要な分子群の遺伝子欠失など）を主因として、HLAタイプや免疫関連遺伝子多型（SNP）で規定される患者免疫応答能、さらに腸内細菌叢、喫煙、紫外線、食事・肥満・やせ、神経ストレスなどの環境因子が関与する。

免疫チェックポイント阻害薬のリバースTRにより、治療前から腫瘍抗原特異的CD8⁺T細胞が誘導されて腫瘍組織に集積しているが (T cell inflamed, hot tumor)、腫瘍抗原の認識によりT細胞が分泌するIFN- γ などのサイトカインががん細胞や周囲のマクロファージ (TAM) などにPD-L1やPD-L2を発現誘導し、PD-1発現エフェクターT細胞を抑制して、がん細胞が排除されない状態があり (adaptive immune resistance)、このような場合は、PD-1/PD-L1抗体単独治療も効きやすいことが明らかになった。一方、多様な機序によりCD8⁺T細胞が十分に誘導されていない場合の方が多く (T cell non-inflamed, cold tumor, primary immune resistance)、その機序の解明による免疫療法の改善が期待されている。またいったん免疫チェックポイント阻害薬が効いた後で再発する場合があり (acquired immune resistance)、 β 2-ミクログロブリン異常などによるMHCクラスIの消失とJAK1/2変異などによるがん細胞のIFN- γ 反応性消失が2大原因となることが、臨床検体を用いた解析と網羅的CRISPR遺伝子欠失マウス実験により判明した。IFN- γ はがん細胞の増殖抑制に加えて、HLA、PD-L1/L2、ケモカインなどの免疫反応の惹起や免疫細胞の腫瘍リクルートなどを介して、生体内でのT細胞によるがん細胞排除に重要なことが示された。

最新技術を駆使したがん免疫病態の解析

現在、がん免疫病態の解明のために各種新技術 (マルチオミックス解析、単一細胞遺伝子・タンパク質解析、オルガノイド、iPS細胞、*in vivo*イメージング、ヒト化マウス、遺伝子改変免疫細胞など) を駆使することが可能になっている。single cell RNA-seqやマスサイトメトリーなどの単一免疫細胞の解析は、PD-1/PD-L1抗体投与前後のT細胞サブセットの詳細な動態解析を可能にし、PD-1/PD-L1抗体投与時に実際に起こっていることは、腫瘍浸潤エフェクターCD8⁺T細胞が再活性化されてがん細胞を排除するような単純なことではなく、腫瘍組織中の部分疲弊T細胞 (pTex)、完全疲弊T細胞 (BATF⁺TIM3⁺cTex)、レジデント様メモリーT細胞 (CD103⁺Trm)、メモリー様T細胞 (TCF7⁺Tmen)、さらにリンパ組織でのTmenなど各種CD8⁺T細胞サブセットの活性化・増殖・分化が起これ、がん細胞排除につながることがわかりつつある。同様に、ヘルパーT細胞や制御性T細胞などのCD4⁺T細胞、樹状細胞やマクロファージなどの骨髄系細胞群、NK細胞などの抗腫瘍免疫応答や免疫抑制への関与もわかりつつある。

ゲノムDNA、mRNA、miRNA、タンパク質、シグナリング、代謝物、細菌叢などのマルチオミックス解析は、多様なヒトがんの免疫病態を明らかにしつつある (図2)。がん種ごと、サブタイプごと、症例ごとに免疫病態は異なり、がん種に比較的共通な機序 (ネオ抗原に対するT細胞応答など) とがん種ごとに異なる免疫抵抗性機序など、免疫病

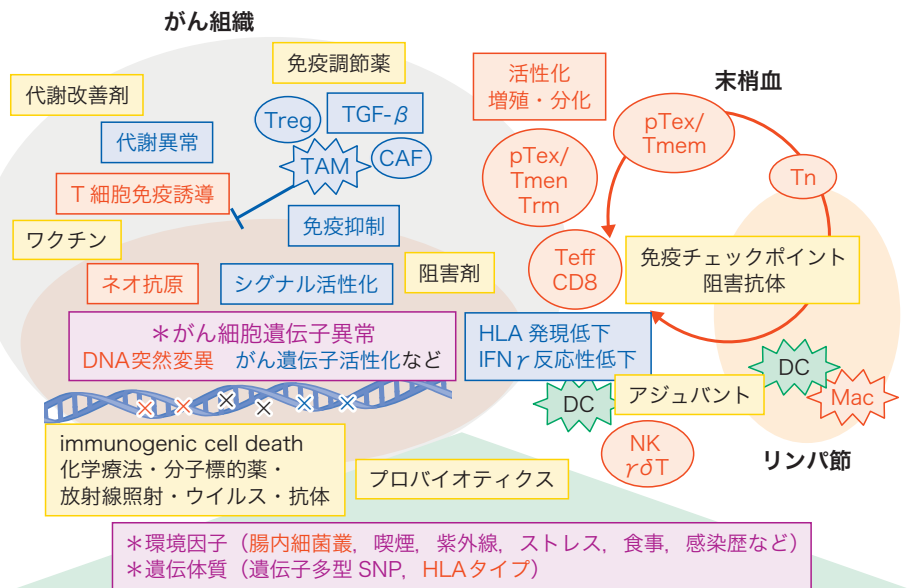


図2 がん免疫病態とその制御

態は多様であり、それぞれに対応した治療が必要になることがわかる。T cell non-inflamed 状態では、症例ごとに異なるミスセンス変異やフレームシフト変異などのパッセンジャー DNA 変異が少なく、免疫原性ネオ抗原がない、T細胞誘導に重要なサイトカイン・ケモカインや抗原処理提示に重要な分子が欠失している、がん遺伝子活性化や染色体異常 (aneuploidy) により免疫抑制分子や免疫抑制細胞が誘導されているなど、多様な機序が関与する。例えば、EGFRやALKなどのドライバー変異で生じる非喫煙肺腺がんや若年者に生じる白血病や肉腫などではDNA突然変異は少なく、がん遺伝子活性化による免疫抑制も重なり、免疫チェックポイント阻害薬は効きにくい。このようながんでは、患者自身の抗腫瘍免疫応答に依存する免疫チェックポイント阻害薬の効果は期待できないので、腫瘍抗原特異的TCRやCARなどを遺伝子導入した人工的な抗腫瘍T細胞を用いた養子免疫療法が検討され、CD19特異的CAR-T療法はすでに承認されている。近年、抗原受容体に加えて、CRISPR-Cas9などの遺伝子改変技術を駆使して、さまざまな遺伝子改変による抗腫瘍T細胞の改良が進められている。

がん免疫病態の解明による個別化・複合免疫療法の開発

標的腫瘍抗原が十分に存在しても、がん遺伝子β-cateninやAKTシグナル亢進は、樹状細胞をリクルートするCCL4などのケモカインの低下や免疫抑制性VEGFの産生などに

より、またTGF- β も関与する間葉系がん微小環境では、多様な免疫抑制機序のためにCD8⁺T細胞の誘導や腫瘍浸潤が妨げられ、免疫チェックポイント阻害薬単独治療は効きにくい。また、低酸素状態であるがん微小環境では、解糖系優位ながん細胞（Warburg効果）のグルコース消費による代謝競合を介して、ミトコンドリア機能も低下したエフェクターT細胞の生存・機能低下、さらにアミノ酸代謝（グルタミン、アルギニン、トリプトファン）、脂質代謝（プロスタグランジン、コレステロール、脂肪酸）、核酸代謝（細胞外ATP、アデノシン）の異常もがん微小環境の免疫抑制環境を促進する。免疫原性腫瘍抗原が存在する場合は、このような負の因子を、各種免疫抑制制御薬、分子標的薬などのシグナル阻害剤、生活習慣病に用いる代謝改善剤などの併用により除去して、また、がん細胞の免疫誘導性破壊、ワクチン、アジュバントによる抗原提示細胞増強など正の因子の追加により、PD-1/PD-L1抗体が効くようにできる可能性がある。腸内細菌叢は、免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果や自己免疫性副作用に関係することが報告され、特定の腸内細菌の移植は樹状細胞の活性化を介して抗腫瘍T細胞応答を増強することも報告されている。

今、期待されている複合がん免疫療法のポイントは、免疫によるがん細胞の排除過程を示すがん免疫サイクル（cancer immunity cycle）において、患者ごとに各段階の問題や原因が異なるので、個々の症例の免疫評価に基づいて、適切な負の因子の除去や正の因子の追加を組み合わせることである（個別化・複合免疫療法）。免疫制御として、① がん幹細胞にも発現し、がん細胞排除に重要な腫瘍抗原（ネオ抗原など）を用いたワクチン、② 内在性腫瘍抗原を効果的に抗原提示樹状細胞に取り込ませT細胞誘導を促進させる生体内腫瘍破壊法（immunogenic cancer cell death）（化学療法剤、分子標的薬、抗腫瘍抗体、がん融解性ウイルス、放射線照射など）、③ 抗原提示細胞の機能増強（TLR3/STINGアゴニスト、抗CD40アゴニスト抗体、腸内細菌などのアジュバント）、④ 抗腫瘍T細胞の活性化・増殖増強（IL15、CD134/CD137アゴニスト抗体、培養抗腫瘍T細胞など）、⑤ がん免疫抑制・抵抗性の解除（免疫チェックポイント阻害薬、TGF- β 阻害薬、Treg/MDSC/TAM抑制薬、シグナル阻害剤、代謝改善剤など）などの適切な組み合わせが重要となる。現在、腫瘍局所でのadaptive immune resistance解除に重要なPD-1/PD-L1阻害を基軸とした複合がん免疫療法の開発が進められており、すでに化学療法、放射線、免疫チェックポイント阻害薬、抗VEGFなどの併用療法が承認されている。近年の多数企業によるがん免疫療法の臨床試験実施は大変素晴らしい。一方、臨床試験において、真の科学的コントロールではなく、既存の標準治療との比較により複合がん免疫療法が承認されるために、科学的な検証が臨床試験で十分にできないなど、企業とアカデミアの目標の違いによる問題も生じている。

おわりに

本書では、最近の腫瘍免疫学とがん免疫療法開発の進展に伴い以前の増刊号から大幅に構成を変更した。第Ⅰ部 腫瘍免疫応答の基本とその制御メカニズム、第1章「腫瘍免疫応答の正負の調節機構」では、cancer immunity cycleを理解するのに必要な基本項目として、がん遺伝子異常、腫瘍抗原、樹状細胞、NK細胞、腫瘍関連マクロファージ、制御性T細胞、腫瘍関連線維芽細胞、免疫チェックポイント分子、サイトカイン・ケモカイン、免疫代謝、腸内細菌叢、免疫体質をとり上げた。第2章「腫瘍免疫応答の制御法」では、複合がん免疫療法における重要制御因子として、immunogenic cell death、がん融解性ウイルス、樹状細胞活性アジュバント、免疫チェックポイント阻害、共刺激分子アゴニスト、各種免疫抑制因子阻害、TIL/TCR-T/CAR-T/iPSなどを用いた免疫細胞療法をとり上げた。第Ⅱ部 がん免疫療法の臨床開発における課題と対応、第3章「免疫療法のリバーストランスレーショナル研究」では、がん免疫療法の臨床開発進展における治療成績の紹介ではなく、悪性黒色腫、肺がん、消化器がん、泌尿器がん、婦人科がん、頭頸部がん、造血器腫瘍などの各臓器のがんにおけるバイオマーカーや新規治療標的の同定につながるリバースTRから得られた知見をとり上げた。第4章「臨床開発における重要ポイントと課題」では、今、改めてがん免疫療法開発における課題、免疫療法特有な副作用、さらに本年から日本で本格的に開始されているがんゲノム医療との関係を取り上げた。

近年著しい発展をみせているがん免疫療法に関して、腫瘍免疫学の最新知見を網羅的にまとめた書籍は世界的にもあまり存在しない。誌面の都合上、最新知見の一部しか紹介できないことは大変残念ではあるが、読者の方々は、医学および医療のそれぞれの分野で、本書を1つの踏み台として、次への展開に挑戦していただけることを心から願う。今後、個別化・複合がん免疫療法の開発によるがん治療の改善が期待されるが、がんのサブタイプ、免疫体質、腸内細菌叢など人種や居住地により異なる場合もあるので、日本に住む日本人での解析も必要であり、日本における産官学連携体制強化による腫瘍免疫学研究のさらなる発展に期待したい。

文献

- 1) 「分子細胞免疫学 原著第9版」(中尾篤人/監訳, Abbas AK, ed), Elsevier, 2018
- 2) 「実験医学増刊 Vol.31 腫瘍免疫学とがん免疫療法」(河上 裕/編), 羊土社, 2013
- 3) 「実験医学増刊 Vol.34 がん免疫療法 腫瘍免疫学の最新知見から治療法のアップデートまで」(河上 裕/編), 羊土社, 2016
- 4) Couzin-Frankel J : Science, 342 : 1432-1433, 2013
- 5) Chen DS & Mellman I : Immunity, 39 : 1-10, 2013
- 6) Chen DS & Mellman I : Nature, 541 : 321-330, 2017
- 7) Kawakami Y, et al : Front Oncol, 3 : 136, 2013
- 8) Yaguchi T & Kawakami Y : Int Immunol, 28 : 393-399, 2016