

## 【第115回生涯教育講座】

## Cancer immunotherapy comes of age

はら だ まもる  
原 田 守キーワード：がん免疫療法，免疫チェックポイント分子阻害抗体療法，  
遺伝子改変T細胞療法

## はじめに

がんに対する免疫療法は、特定の症例で効果を発揮するが、全体としての治療効果が高くないため多くの臨床医の信頼を得られなかった。しかし、この10年でがん免疫研究は劇的に進展した。この総説の表題は、2011年に Nature 誌に載ったレビューのタイトルであり<sup>1)</sup>、がん免疫療法がやっと一人前になったということを意味している。一連の研究により、がん免疫に関する疑問の多くが明らかになった。具体的には、1)がん患者内にはがん抗原を認識するT細胞が存在している、2)その抗原を認識するT細胞を様々な免疫療法で増加させることはできるが、それだけでは治療効果は不十分である、3)その理由として、がん患者内では免疫抑制性細胞が増加し抗がんT細胞応答を負に制御するシステムが存在しており、抗がんT細胞が疲弊している、4)その負の制御システムを免疫チェックポイント分子阻害抗体で解除すると疲弊に陥った抗がんT細胞を復活させ抗がん効果を誘導できる、5)特に、メラノーマや喫煙

肺がん患者では、がん変異抗原 (neoantigen) が抗がんT細胞の標的となっていると考えられる、などである。しかし、免疫チェックポイント阻害抗体単独での有効性は2-3割であり、さらなる研究の進展が必要である。

がん治療の究極の目的は、がん細胞を体内から駆逐することである。そのためがん免疫療法では、がん患者内にはがん細胞を傷害する免疫細胞を増やすことを試みる。生体内で最も強力と考えられるがん特異的細胞傷害性T細胞 cytotoxic T lymphocyte (CTL)を増やすため、がん抗原・ペプチドをワクチンするなどの能動的免疫療法や、がん反応性T細胞を移入するなどの受動的養子免疫療法などが実施されている。これらの治療法は、がん患者内に強制的に抗がんT細胞を誘導・増加させる方法である。一方、最近注目されている免疫チェックポイント分子阻害抗体療法の作用機序は対照的である。この治療では、がん患者内で誘導されながらも免疫疲弊を生じていた抗がんT細胞を回復させることによると考えられている。がん患者内で免疫応答の負の制御であるブレーキを外し、がん患者自身の‘内なる’抗がんT細胞応答を再賦活していると考えられ、治療前に抗がんT細胞が誘導されていることが前提となっている。

Mamoru HARADA

島根大学医学部免疫学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部免疫学講座

本稿では、担がん生体内で生じると考えられる抗がんT細胞誘導の一連の機序とそれに関連する免疫抑制を概説するとともに、がん免疫療法に関する最近の知見を紹介する。

### 1. 抗がんT細胞誘導のサイクル

担がん生体内で自律的に生じると考えられる抗がんT細胞が誘導されるためのサイクルを図1に示す。がん局所では、自然免疫を担う抗がんエフェクターであるNK (natural killer) 細胞, NKT (natural killer/T) 細胞,  $\gamma\delta$ T 細胞や macrophage (M $\Phi$ ) が一部のがん細胞を破壊すると (step ①), 壊れたがん細胞から放出されたがん抗原を樹状細胞 dendritic cell (DC) が取り込み, 局所リンパ節に移動する (step ②)。局所リンパ節では, DC が CD4<sup>+</sup>T 細胞に抗原提示し, その後, がん抗原を認識する CD8<sup>+</sup>T 細胞が誘導される (step ③)。誘導されたT細胞は血流を流れ, がん局所に移動する (step ④)。そして, がん局所で抗がんT細胞はがん細胞を傷害する (step ⑤)。この抗がんT細胞誘導のサイクルが自律的に回っていれば, がんの増殖が抑制され退縮も生じるであろう。しかし, がんの増殖を許し

まっている担がん生体内では, いずれかの step が機能不全に陥っており, サイクルが自律的に回っていない。大まかに言えば, がん免疫療法とは, このサイクルの特定の step で, 抗がんT細胞応答を刺激・補強したり, 免疫抑制を軽減・解除したりすることにより, がん患者自身の‘内なる’抗がんT細胞応答のサイクルが自律的に回るようにするための試みである。

### 2. 抗がんT細胞誘導のサイクルの抑制

抗がんT細胞誘導のサイクルを抑制している機序も図1 (下線のある部分) に示す。がん局所では, Treg (regulatory T) 細胞, MDSC (myeloid-derived suppressor cell) や TAM (tumor-associated macrophage) などが免疫抑制を生じさせている。それらは, 自然免疫を担う細胞によるがん細胞傷害やがん局所での DC の活性化やがん抗原の取り込みを抑制し, DC の抗原提示能を低下させる。これらの免疫抑制性細胞による免疫抑制に対しては, 免疫抑制因子に対する阻害剤や分子標的薬が検討されている。また, cyclophosphamide や gemcitabine などの化学療法剤も Treg 細胞や MDSC を減少させることができる<sup>2-4)</sup>。

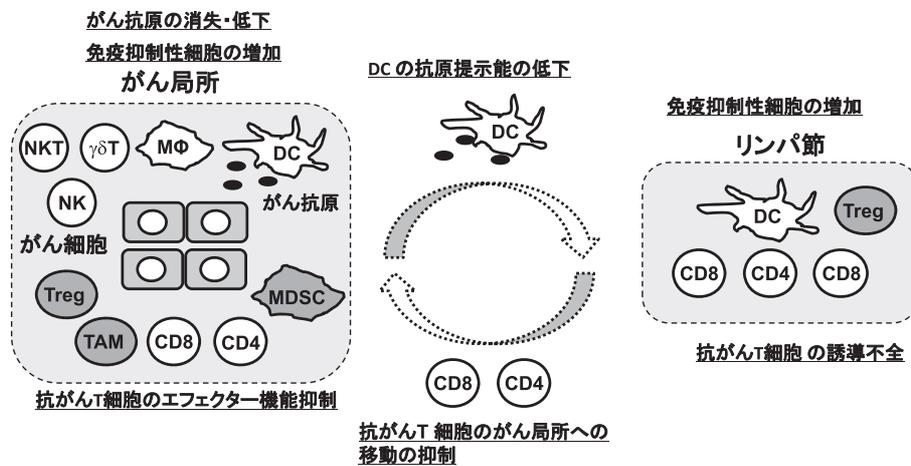


図1 抗がんT細胞誘導のサイクルと抑制

Treg 細胞はケモカインレセプター CCR4 を発現していることから、抗 CCR4 抗体療法も実施されている<sup>5)</sup>。また、DC を活性化して抗原提示能を回復させるために、様々な免疫アジュバントの併用が考えられる。

がん局所リンパ節では、Treg 細胞が transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 、interleukin (IL)-10 や免疫チェックポイント分子 CTLA-4 により抗がん T 細胞の誘導を抑制する。局所リンパ節で抗がん T 細胞が誘導されるためには、DC 上の MHC クラス II 分子とがん抗原ペプチドの複合体を認識した CD4<sup>+</sup> T 細胞が活性化して DC からの IL-12 産生を誘導し、DC 上の CD80/CD86 の発現を高めることが必要である。こうして、CD8<sup>+</sup> T 細胞を prime することができるライセンスを得た DC は、がん抗原ペプチドを MHC クラス I 拘束性に認識する CD8<sup>+</sup> T 細胞を cross-prime する。しかしながら、活性化した T 細胞は CTLA-4 を発現し、T 細胞への第 2 シグナルを競合的に阻害することにより抗がん T 細胞の活性化を阻害する。

### 3. T 細胞の活性化を制御する共刺激分子群

ヒトの体内で細胞を傷害する能力を有するのは免疫細胞だけである。そのため、免疫細胞、特に T 細胞の活性化は図 2 に示すように多重のチェックシステムにより制御されている。基本的に T 細胞の活性化は T 細胞受容体からの活性化シグナルが必須であるが、それを正と負に制御するシステムがある。図の左側が T 細胞を活性化する分子群であり、車の運転で例えればアクセルである。図の右側が T 細胞の活性化を抑制する分子群であり、ブレーキである。最近注目されている免疫チェックポイント分子の代表例は、CTLA-4、PD-1、PD-L1 であり、これらの分子に対する阻害抗体を用いた治療が、免疫チェックポイント分子阻害抗体療法である。現時点で本邦でこれらが治療薬として認可されているのは、メラノーマ・肺・腎癌だけであるが、今後適応が広がると予想される。

### 4. 免疫チェックポイント分子阻害療法

免疫チェックポイント分子阻害療法の治療効果は 2 - 3 割であり、治療費が高額であることから、治療に反応する患者を選別する biomarker の研

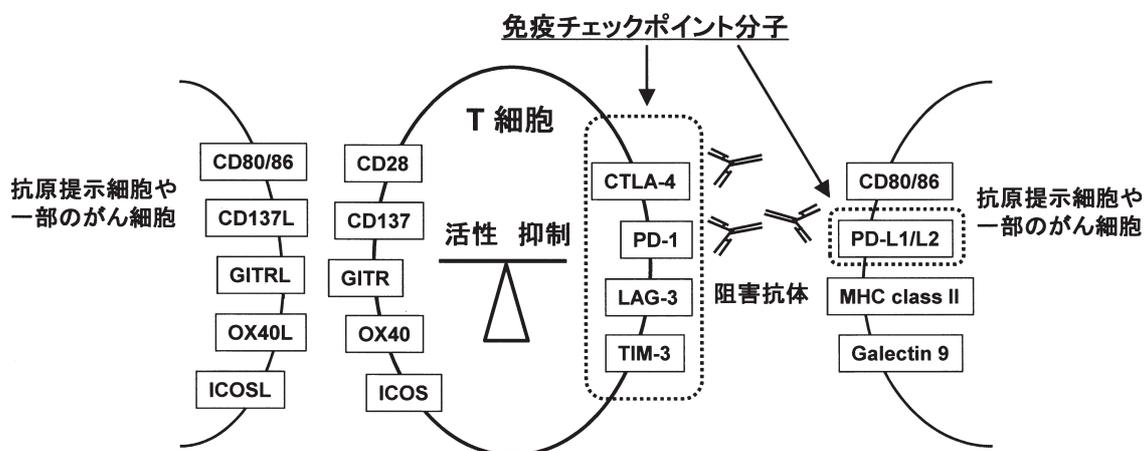


図 2 T 細胞の活性化を制御する共刺激 (活性, 抑制) 分子群

究に多くの研究者が取り組んでいる。作用機序から考えて、免疫チェックポイント分子である PD-L1 のがん細胞・組織での発現が必要と考えられるが、PD-L1 陰性でも治療効果を認める症例もあるようである。また、免疫チェックポイント分子阻害療法の治療効果は変異抗原である neoantigen を認識する T 細胞に依存しており、遺伝子変異の多い癌腫で効果を発揮しやすいと報告されている<sup>6-8)</sup>。ヒト肺がんとメラノーマ患者においては、すべてのがん細胞で clonal な neoantigen の発現が免疫チェックポイント阻害治療に反応性を示す<sup>9)</sup>。また、大腸がんにおいては、microsatellite instability (MSI) のために遺伝子変異が高頻度に生じるとともに CD8<sup>+</sup> T 細胞の浸潤を認める大腸がんで免疫チェックポイント分子阻害療法の有効性が高いと推測されている<sup>10)</sup>。

T 細胞に認識される neoantigen を同定することは、免疫モニタリングや遺伝子改変 T cell receptor (TCR) T 細胞を用いた養子免疫療法に有用である。メラノーマにおいては、がん浸潤 T 細胞 tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) を用いて同定されてきた。T 細胞での免疫疲弊分子 PD-1 の発現は、抗原刺激を受けた結果であり、がん局所の T 細胞の中で、PD-1<sup>+</sup> T 細胞はがん抗

原を認識する T 細胞が高頻度に含まれていることが報告されている<sup>11)</sup>。そして最近、メラノーマ患者の末梢血 T リンパ球の中の PD-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 細胞には、がん局所の TIL と同様な TCR レパートアーを有する neoantigen を認識する T 細胞が含まれていることが明らかにされた<sup>12)</sup>。メラノーマ以外の癌腫にどの程度当てはまるかわからないが、tumor biopsy でなく、liquid biopsy で採取した末梢血 T リンパ球中の PD-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 細胞を用いて、がん局所の T 細胞に認識される neoantigen を同定できるようになるかもしれない。

### 5. 遺伝子改変 T 細胞によるがん免疫療法

近年、T 細胞を用いた養子免疫療法が再び注目を浴びている。以前は、in vitro での高いがん細胞傷害活性とがん患者に移入した場合の抗がん効果が相関せず、抗がん T 細胞を用いた養子免疫療法は注目を浴びなくなっていた。最近リバイバルした理由の1つは、抗がん T 細胞を移入する前に、骨髄非破壊性または骨髄破壊性の前処置を行った患者では、治療効果が高まることが明らかにされたことである<sup>13)</sup>。さらに、がん抗原を認識する T 細胞クローンの TCR を導入した遺伝子改変 T 細胞による養子免疫療法が実施可能になったこともある (図 3 左)<sup>14)</sup>。もう 1 つの理由は、抗体の可

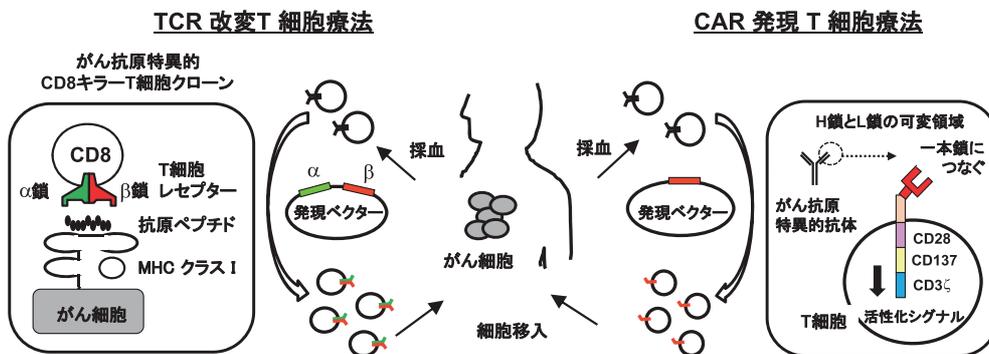


図 3 遺伝子改変 T 細胞による養子免疫療法

変部を1本鎖につないだ scFv に細胞内のシグナル関連分子をコードする遺伝子をつないだ chimeric antigen receptor (CAR) を導入した遺伝子改変 T細胞 (図3右) が B細胞系白血病に非常に有効であることが判明したためである<sup>15)</sup>。養子免疫療法を実施する場合の最大の課題であった抗がん効果細胞をいかに準備するかがある程度解決された。しかし、これらは遺伝子療法であり、メラノーマ患者においては、共通がん抗原特異的 T細胞よりも、neoantigen 反応性 T細胞の方が治療効果を示すことから、個々の患者で個別の治療が可能であるか、固形がんに対する CAR T細胞療法の標的抗原をどうするか、また、養子免疫療法の前処置をどのように実施するかなど、さらなる検討が必要と思われる。

#### 6. 化学療法剤が抗がん T細胞誘導に及ぼす正と負の効果

化学療法はがんに対する治療の中心を担っている。しかし、化学療法は抗がん T細胞応答に正と負の作用を及ぼす (図4)。一般的に化学療法では、できるだけ多くのがん細胞死を目指して患者が耐える最大量を投与し、できるだけ多くのがん細胞に細胞死を誘導する。同時に免疫抑制性細胞の減少させることができる。しかし、骨髄抑制・免疫抑制が生じ、がん患者の免疫システムが破綻する。一方で、化学療法剤の量が少ないとがん細胞死がほとんど生じない。筆者は、がん細胞死はある程度誘導するが、免疫抑制を生じず、免疫抑制性細胞に関してはある程度減少させることができる中程度の投与量が (特に免疫療法と併用する場合は) いいのではと考えている。

ある種の化学療法剤は、免疫応答を誘導するようながん細胞死を誘導することができる。特に、

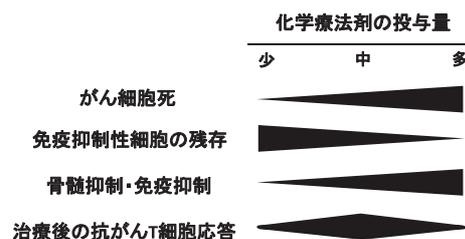


図4 化学療法後の '内因性' 抗がん T細胞応答

アントラサイクリン系化学療法剤は、抗がん免疫応答を効率的に惹起できるがん細胞死である免疫応答誘導性細胞死 immunogenic cell death (ICD) を誘導する。アントラサイクリン系化学療法剤により死にかけたがん細胞は calreticulin を細胞表面に発現し DC に効率的に取り込まれやすくなる。また、死んだがん細胞から放出される ATP や非ヒストン DNA 結合蛋白である high mobility group box 1 (HMGB1) は DC を活性化させる。その結果、DC が効率的に抗原提示能を発揮し、がん特異的 CTL が誘導される<sup>16)</sup>。また、アントラサイクリン系化学療法剤は、がん細胞自身が免疫アジュバント受容体である Toll-like receptor (TLR) 3 依存性に I 型 interferon (IFN) を産生し、ケモカイン CXCL10 によりがん局所に DC が動員され CTL が誘導されることもある<sup>17)</sup>。

逆に、化学療法剤でがん細胞死が生じた後に免疫抑制性細胞が誘導・活性化され、抗がん T細胞の誘導が抑制されることもある。Gemcitabine や 5-FU などの化学療法剤は、MDSC 内で NLRP3 インフラマソームを形成し、炎症性サイトカイン IL-17 を産生する Th17 細胞が誘導され、がん特異的 CTL の誘導を抑制する<sup>18)</sup>。また、化学療法剤治療後がん局所に colony-stimulating factor (CSF)-1 依存性に集簇した M2 タイプ MΦ は、免疫抑制性サイトカイン IL-10 産生により

DCからのIL-12産生を抑制することにより抗がんT細胞の誘導を抑制する<sup>19)</sup>。さらに、化学療法剤後に生き延びたがん細胞ではMAKPやNF- $\kappa$ B経路が活性化され、GM-CSFなどのサイトカインを産生する。その結果、M $\Phi$ からMDSCが誘導され免疫抑制を生じる<sup>20)</sup>。また、がん細胞をpaclitaxel, carboplatin, gemcitabineで処理した場合、NF- $\kappa$ B経路が活性化され、がん細胞のMHCクラスI分子の発現が高まりCTLに認識されやすくなるが、一方で、がん細胞でのPD-L1の発現も高まり、攻撃してくるCTLに抑制性シグナルを伝える<sup>21)</sup>。

### おわりに

免疫療法がかつていない程に注目を浴びている。それは、免疫チェックポイント分子阻害抗体療法の出現により、がん患者を治療する臨床医がその効果を認めたことによる。しかし、免疫チェックポイント分子阻害抗体療法単独での治療効果は十分ではない。図5は、免疫療法と化学療法・分子

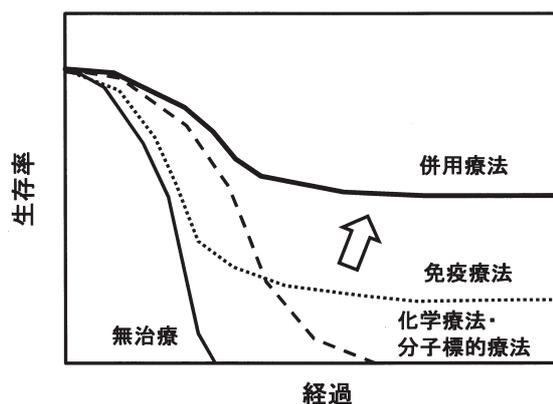


図5 併用療法によるがん患者の生存率の改善

標的療法の治療後の経過を模式図としてしたものである。化学療法・分子標的療法の効果は直接的ながん細胞死の誘導であり、その後の患者自身の‘内なる’抗がん免疫が生じないと考えられ、最終的には完治する患者は少ない。一方、免疫療法は治療直後の効果は弱いが、抗がん免疫が効果的に誘導された患者での効果は持続する。今後はこれらを上手く併用して、がん患者の生存を伸ばす複合的がん治療が実施されていくであろう。

### 文 献

- 1) Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapies comes of age. *Nature* 2011; 480: 480.
- 2) Sistigu A, Viaud S, Chaput N, et al. Immunomodulatory effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 369.
- 3) Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, et al. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6713.
- 4) Tongu M, Harashima N, Monma H, et al. Metronomic chemotherapy with low-dose cyclophosphamide plus gemcitabine can induce anti-tumor T cell immunity in vivo. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 383.
- 5) Kurose K, Ohue Y, Wada H, et al. Phase Ia study of Foxp3<sup>+</sup> CD4 Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR 4 antibody, KW-0761, in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4327.
- 6) Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2189.
- 7) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Mutational landscape determined sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124.
- 8) Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al.

- Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500: 415.
- 9) McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, et al., Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016; 351, 1463.
  - 10) Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Dis* 2014; 5: 43.
  - 11) Gros A, Robbins PF, Yao X, et al., PD-1 identifies the patient-specific CD8<sup>+</sup> tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. *J Clin Invest* 2014; 124: 2246.
  - 12) Gros A, Parkhurst MR, Tran E, et al. Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients. *Nat Med* 2016; 22: 433.
  - 13) Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002; 298: 850.
  - 14) Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006; 314: 126.
  - 15) Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011; 365: 725.
  - 16) Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 51.
  - 17) Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E, et al. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat Med* 2014; 20: 1301
  - 18) Bruchand M, Mignot G, Derangere V, et al. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. *Nat Med* 2013; 19: 57.
  - 19) Ruffell B, Chang-Strachan D, Chan V, et al. Macrophage IL-10 blocks CD8<sup>+</sup> T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells. *Cancer Cell* 2014; 26: 623.
  - 20) Takeuchi S, Baghdadi M, Tsuchikawa T, et al. Chemotherapy-derived inflammatory responses accelerate the formation of immunosuppressive myeloid cells in the tissue microenvironment of human pancreatic cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 2629.
  - 21) Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand overexpression via the Nuclear Factor- $\kappa$ B to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 5034.