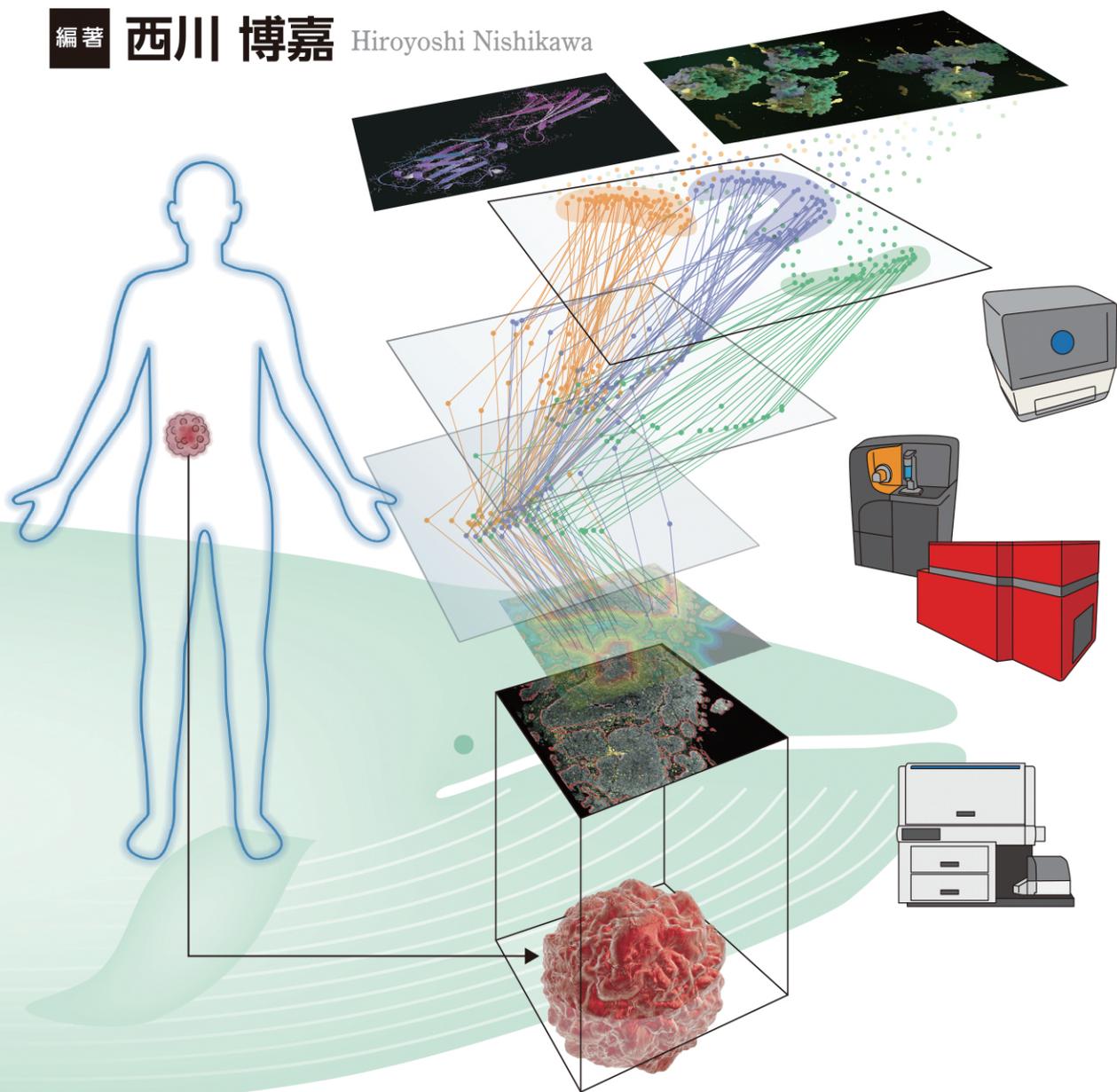


これからの がん免疫治療

— 腫瘍免疫学を理解して、正しくつかう —

編著 西川 博嘉 Hiroyoshi Nishikawa



1 10年後の腫瘍免疫学と がん免疫治療は どうなっているか？

国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野/先端医療開発センター免疫 TR 分野
名古屋大学大学院医学系研究科微生物・免疫学講座分子細胞免疫学

西川博嘉

SUMMARY

「10年後のがん免疫治療はどうなっているのか？」を考えたとき、これまでの腫瘍免疫学の変遷は大きなヒントになる。Coleyが「感染症(丹毒)を起こした患者で悪性腫瘍が退縮する」ことを見出し、免疫応答によって悪性腫瘍が縮小する可能性を示した。その後、Coley's toxinによるがん治療の可能性が検討されてから約1世紀が経った。その間、「がん免疫監視説」が提唱される反面、発がんへの免疫系の関与に関する疑義など、がん免疫研究は盛衰を繰り返しながら発展し、その研究成果のひとつである免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の臨床的な成功をもたらした。これにより、がん免疫治療は外科的治療、化学療法、放射線療法に続く第四のがん治療法として注目を集めることになった。

しかし、がん免疫治療は依然として併用療法でも奏効率が半数に及ばず、治療効果が限定的であるとともに、非奏効例でも免疫関連有害事象が出現することなどから、有効性の高い新規治療法の開発、およびバイオマーカーによる患者層別化の実現が喫緊の課題である。それには、がん免疫の本態を解明して、がん免疫治療の効果の患者間で差(個人差)が生じる機序を明らかにすることが必須である。これにより、患者ごとに異なる免疫チェックポイント分子を含む複雑な免疫抑制ネットワーク、またそれを支配する多様な因子を明らかにし、それぞれの患者に最適化した「がん免疫プレジジョンメディシン(精密医療)」を実現することが、これからのがん免疫治療のキーになる。

はじめに

免疫系は自己と非自己を識別して非自己を排除することで生体を防御し、「疫」病から「免」れるためのシステムである。したがって免疫系の根幹は、自己と非自己に対する「免疫寛容」と「免疫監視」の誘導とその調節である。

がん免疫治療の成功は、がん細胞(がん抗原)に対して成立した免疫寛容を、免疫監視の状態に人為的に戻すことが可能であることを示した。このがん抗原に対する人為的な免疫監視の再起動の可否を決める因子を明らかにすれば、免疫学の積年の課題である免疫寛容と免疫監視の調節機序の本態解明につながるとともに、効果的ながん免疫治療の開発の基盤となる。

T細胞の活性化を調節する免疫チェックポイント分子(PD-1, CTLA-4など)に対する阻害薬(ICI;免疫チェックポイント阻害薬)のがん治療への臨床応用により、治療効果(=がん抗原に対する人為的な免疫監視の再起動)には個人差があることが明らかになった。免疫寛容と免疫監視の調節機構の解明には、この個人差にチャレンジする必要がある、従来の純系マウスモデルを中心とした研究だけでは不十分である。新たな課題の克服のために、がんと患者(宿主)の両者の多様性を意識した研究を進めることが重要である。そのためにはがん細胞と免疫細胞が直接対峙するがん組織の微小環境(がん微小環境)を詳細に解析する技術開発が必須である。

近年、がん組織検体を用いた免疫細胞やがん細胞の解析方法は長足の進歩を見せており、シングルセルレベルでの解析が可能となっている。これによりヒトの多様性に対する研究も進展し、従来のマウスモデルのみでは解決できない事象に対する研究も進んでいる。特に、がん細胞のゲノム解析および網羅的免疫解析を融合した免疫ゲノム解析によって明らかになった現象、およびその現象を支配する重要な分子メカニズムをマウスモデルに展開して普遍的意義を明らかにするという研究スタイルが、新たな医科学研究として確立されつつある。

免疫ゲノム解析により、がん細胞に対する免疫寛容の成立機序としてがん細胞自身が持つ遺伝子変異が直接的に周囲の免疫細胞に作用することで、がん微小環境に免疫抑制ネットワークを成立させるという腫瘍生物学の新たな概念も提唱されている^{1~5)}。

免疫寛容と免疫監視の調節機構の解明に向けた現在までのがん免疫研究の問題点を振り返り、それがどのように解決されてきたのか、また残された課題に今後どのようにチャレンジし、展開できるのかについて述べ、10年後のがん免疫治療について考えてみたい。

1 がん免疫研究の歴史 —がんに対する免疫応答は存在するのか— (図1)

免疫系は生体内に存在する自己と存在しない非自己を識別し、非自己を排除する機構である。がん細胞は遺伝子変異の蓄積により発生することから、正常な細胞が本来持っていない遺伝子変異に由来するタンパク質(=非自己の物質:抗原)を有していると考えられる。生体

1 免疫チェックポイント 阻害薬の基礎

国立がん研究センター先端医療開発センター免疫 TR 分野
小山正平

SUMMARY

本項では、抗腫瘍免疫において中心的な役割を担う細胞傷害性T細胞がプライミング相およびエフェクター相で抗原特異的な活性化を生じる際に、その活性化を正もしくは負に制御するチェックポイント分子の役割について、さらに多様ながん種に対して標準的に使用されている免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の作用機序について概説した。

今回紹介したCTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3以外にも、効果が期待されるICIとしてTIGITやTIM-3などに対する阻害抗体が、バイスペシフィック抗体 (2つの異なる抗原を認識できる様に設計された1つの抗体) なども含めて

臨床試験にてその有効性が検討されている¹⁾。

その一方で、既に抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の併用が有効であるがんと有効でないがんが明らかになっており、ICIをさらに上乗せすることで治療奏功や長期生存が得られるサブセットが増加するのか、最適な併用のタイミングや期間が存在するのか、など慎重な検討が求められるとともに、有害事象の増悪も懸念されることから、バイオマーカーに基づく患者の層別化の必要性はより増している。

はじめに

がん細胞に遺伝子変異が生じることによって生じる非自己の抗原 (もともと生体内にある正常蛋白とは異なったアミノ酸配列を有する蛋白が非自己の抗原として産生される) は、自然免疫系の細胞、特に樹状細胞に代表される抗原提示細胞によって取り込まれ、その抗原としての情報が主に所属リンパ節でT細胞へ伝えられる。この過程はプライミング相と呼ばれ、

2 免疫関連有害事象 (irAE) の臨床像, 高リスク因子および発症機序

名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
岩間信太郎

SUMMARY

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) を用いたがん免疫療法は優れた抗腫瘍作用を発揮するが、自己免疫疾患に類似した免疫関連有害事象 (irAE) の発生が課題となる。irAEは全身で認められ、中でも間質性肺炎、大腸炎、心筋炎、下垂体障害などは適切な診断、治療がなされなければ重大な転帰をたどることもありうる。一方、皮膚障害、下垂体障害、甲状腺障害などでは、irAE発症者は非発症者に比し全生存期間や無増悪生存期間が延長すると報告された。すなわち、irAEを適切に診断して対処することは、有害事象に対する治療としての意義に加え、患者の生命予後延長にも寄与するきわめて重要なものといえる。irAEのマネジメントをさらに向上させるためにはリスクを事前に判別するバイオマーカーの開発が有用であり、下垂体障害および甲状腺障害の高リスクマーカーとしてそれぞれ抗下垂体抗体と甲状腺自己抗体が報告された。今後は各irAEのバイオマーカーの開発と臨床への応用が期待される。また、ICIによる心筋炎、下垂体炎および甲状腺炎に関する動物モデルが近年開発された。irAEは各臓器における自己免疫疾患と類似する特徴を有することから、その発症機序の解明は原因不明の自己免疫疾患の病因解明に繋がると期待される。このように、irAEの臨床像の解明、バイオマーカーの開発および発症機序の解明は、拡大するがん免疫療法においてきわめて重要な課題となっている。

はじめに

ICIを用いたがん免疫療法は、2014年7月にわが国において抗PD-1抗体であるニボルマブが悪性黒色腫に対して承認されて以降、2015年7月に抗CTLA-4抗体、2017年9月に

抗PD-L1抗体がそれぞれ承認された。最近では他の抗がん剤または他の薬剤クラスのICIとの併用療法も開始され、幅広いがん腫に適用拡大されている。これらの治療法では、一部の症例において優れた抗腫瘍効果が得られるが、従来の殺細胞性抗がん剤では認められなかった特有の有害事象[免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE)]が発生する。原因薬剤の作用機序を考慮すると、irAEの発症には免疫学的機序の関与が強く示唆され、実際にirAEと各臓器特異的自己免疫疾患の臨床像には共通する点が認められる。irAEが発生した場合、適切に対処されなければ重篤な転帰をたどることも想定されるが、その一方で、irAE発症者は非発症者と比し生命予後が良いことが報告されている。したがって、irAEを適切にマネジメントすること、およびその病態を解明することは、拡大するがん免疫療法において極めて重要である。本項では、代表的なirAEの特徴、対処法、想定される機序、発症リスクマーカーについて、最新の研究結果を含めて解説する。

1 免疫関連有害事象 (irAE) とは

免疫チェックポイント分子はT細胞の活性化を負に調節する分子の総称であり、自己抗原に対する末梢性免疫寛容に重要な役割を果たしている。したがって、ICIによりその作用を阻害することで、免疫の調節が正常に機能せず、自己免疫疾患または炎症性疾患に類似した有害事象が発生すると考えられる。これらの有害事象はirAEと総称される。

実際、ICIを用いた治療によって特有の有害事象が発生することは開発当初から報告されていた。たとえば、悪性黒色腫を対象とした抗CTLA-4抗体薬イピリムマブとgp100ペプチドワクチンの併用の第I相臨床試験では、14名中9名において有害事象の発生が認められ、皮膚障害が4名(うち2名に白斑)、腸炎が2名、肝炎が1名、抗核抗体陽性が2名、肺浸潤影が1名、下垂体炎(下垂体機能低下症)が1名であったと報告されている¹⁾。興味深いことに、この臨床試験で完全奏効(complete response: CR)が認められた2名において、皮膚障害と下垂体炎がそれぞれ発生していた。このように、ICI治療では多彩なirAEが発生すること、およびirAE発症者では抗腫瘍効果が高い可能性があることが第I相臨床試験の結果からも示唆されていた。

2 irAEの発症機序

免疫チェックポイント分子は活性化した細胞傷害性T細胞(CD8⁺T細胞)に加え、CD4⁺T細胞にも発現している。したがって、CD8⁺T細胞による抗原特異的組織傷害の機序以外にも、CD4⁺T細胞の活性化を介してB細胞や形質細胞から抗体産生が促進することで発症する機序も想定される。このほかに、炎症性サイトカインによるT細胞の活性化や抗CTLA-4抗体のCTLA-4発現組織に対する直接傷害作用の機序が想定されている(表1)^{2, 3)}。各機序が関与すると考えられる代表的なirAEを表1に示すが、複数の機序が関与している

5 自然免疫応答からの展開

—がん免疫治療における自然免疫の賦活化—

国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野
西中村 瞳

SUMMARY

抗腫瘍免疫応答は自然免疫応答と獲得免疫応答の相互作用で成り立つことから、自然免疫応答の活性化は必要不可欠な過程である。自然免疫応答は、病原体や感染症などの非自己とみなした体内の異物を食して排除する、直接攻撃する、非自己由来の抗原を提示して獲得免疫応答の活性化へ橋渡しをする働きがある。具体的には、外因性の細菌やウイルスの構成成分がToll様受容体や細胞質型のRNAセンサーであるRIG-I、MDA5や、DNAセンサーのcGASなどによって感知され、下流のシグナルが活性化することで始まる。この原理を利用した合成アゴニストの開発が数多くなされてきた。TLRのアゴニスト、RIG-IやMDA5のアゴニスト、STINGのアゴニストなどが挙げられる。最近ではがん免疫治療への応用が進んで治験も多く行われている。しかしながら、標準治療として認められるものは非常に少ない。本項では、様々な合成アゴニストによるがん免疫治療の現状と個別化医療へ向けた課題点を明らかにする。将来的に、標的となる自然免疫細胞を特異的に活性化し、その作用を適切に制御することが可能になるならば、副作用は減弱し、がん治療の成績は改善すると考えられ、作用機序の詳細な解析が強く待たれている。アゴニストの投与方法、送達方法の開発は急速に進んでおり、期待されるがん免疫療法のひとつである。

はじめに

PD-1やCTLA-4などの免疫チェックポイント分子は、がん細胞を殺傷する働きがある細胞傷害性CD8⁺T細胞の表面に発現して機能を低下させ、疲弊化へ導く。これらの分子の働きを阻害する免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) 投与はが

3 免疫応答を制御する 分子標的薬： がん免疫治療の新境地

名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞免疫学
杉山大介

SUMMARY

従来の分子標的薬は、標的分子を発現するがん細胞への直接作用として使用されてきたが、直接および間接的に免疫細胞へも作用することがわかってきた。直接作用として抗腫瘍免疫応答を減弱させる免疫抑制細胞の機能を低下させ、間接作用としてがん細胞の殺傷や機能変化による免疫細胞活性化を促すことでがん免疫治療効果を発揮する。これまで開発された分子標的薬の標的分子を発現するがん環境下において、免疫応答が大きく変化することから、分子標的薬の使用によりどのような免疫応答変化が生じるかを把握することで新たながん免疫治療の開発が期待される。さらに、近年発展した次世代シーケンシング解析技術を駆使することで、がん免疫治療効果を含めた分子標的薬のプレジジョンメディシン（精密医療）の確立が達成されつつある。

1 分子標的薬によるがん免疫治療効果

がん治療として使用されている分子標的薬は、がん細胞における特定の分子やシグナル伝達経路を標的として設計された薬剤である。これらの薬剤はがん細胞に選択的および直接的に作用し、がん細胞の増殖や生存の阻害を目的としている。従来の分子標的薬に加えて、昨今では免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) や抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) 薬が急速に開発されており、現時点で米国FDAの薬事承認されている分子標的薬は150種類を超えている¹⁾。

これらの分子標的薬の中で、がん細胞に特異的発現を示す分子を標的とした低分子化合物や抗体医薬はがん細胞への直接作用を目的として開発されてきたが、がん免疫治療薬としての効果が期待され始めている。分子標的薬によるがん免疫治療効果が期待される要因として

1

肺癌における免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬の併用療法の現状と問題点

国立がん研究センター中央病院呼吸器内科/先端医療科/臨床開発推進部門
トランスレーショナルリサーチ推進部 トランスレーショナルリサーチ推進室
吉田達哉

SUMMARY

肺癌領域では、分子標的治療および免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の登場により、予後が飛躍的に改善した。一方で、ICIと分子標的治療薬との併用療法については、明確な有効性を示すことができなかつただけでなく、安全性の懸念もあり、開発がうまくいっていないのが現状である。一方で、ICIによる治療効果だけでは十分とは言えず、その治療効果を高めるためには、腫瘍免疫を活性化して、免疫反応性のがん微小環境を誘導するような分子標的治療薬との併用療法などの治療戦略の可能性について検討する必要がある。

これまで肺癌患者の免疫療法の適応については、腫瘍細胞上のPD-L1発現を免疫染色のみで評価して、治療選択を行っているのが現状である。しかしPD-L1発現自体が、免疫療法の治療効果を確実に予測できるバイオマーカーではないことが問題点となっており、遺伝子異常に基づいて分子標的治療薬を選択する「ゲノム医療」同様に、患者の免疫微小環境および全身免疫の状態に基づいた免疫療法の治療戦略の確立が重要となってきている。

本項では、肺癌の治療開発における免疫療法と分子標的治療薬との併用療法の現状と問題点について解説した後に、今後の免疫療法の開発の方向性について議論する。

はじめに

肺癌領域では、既治療の扁平上皮癌を対象としたCheckmate-017試験において、抗PD-1抗体であるニボルマブが、従来の標準治療であったドセタキセルと比較して良好な治療成績を示したのを皮切りに、ICIの有効性を検証する第3試験が数多く行われてきた。特