

免疫学分野ハイライト

No. 1

がん免疫療法と最新の知見

The latest knowledge of Cancer Immunotherapy

東京医科大学免疫学分野：竹原朋宏

Department of Immunology, Tokyo Medical University :

Tomohiro TAKEHARA

1. はじめに

がん免疫療法は2013年 *Science* 誌の breakthrough of the year に選出され、実臨床では手術、放射線治療、化学療法に次ぐ4番目の柱として大きな成果を挙げている。免疫療法には大きく分けて2018年にノーベル生理学賞の受賞対象となった抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体（免疫チェックポイント阻害剤）とキメラ抗原受容体T細胞（CAR-T細胞）療法が挙げられ、それぞれ主に固形腫瘍、血液腫瘍において適応が進んでいる（表1）。

これらは悪性黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞がん、悪性リンパ腫などの進行がん患者の生存延長に寄与する画期的な治療法ではあるが、一方で臨床研究が先行する薬剤開発の現状、適切な治療対象選択や有害事象への対策、複合免疫療法の可能性など、未解決の問題が山積している。

基礎研究によって得られる新規知見が臨床現場の問題解決に必須であり、本稿では免疫チェックポイント阻害剤に関して今年発表された画期的な論文をレビューする。

2. 抗PD-1抗体の標的

腫瘍に浸潤するCD8⁺T細胞（TIL）は抑制性補助刺激受容体PD-1を発現しており、一方で腫瘍細胞はIFN γ 誘導性にPD-L1を発現する。CD8⁺T細胞上のPD-1と腫瘍細胞のPD-L1が結合することが腫瘍の免疫逃避機構であり、この結合を解除することで抗腫瘍効果を回復させることが抗PD-1/L1抗体の機序である。PD-1発現T細胞は増殖反応性やサ

イトカイン産生能が低下していることから疲弊したT細胞と考えられており、抗PD-1抗体は腫瘍に浸潤している疲弊したT細胞を再活性化することで治療効果を発揮するとこれまで考えられてきた。

しかし抗PD-1抗体により活性化するCD8⁺T細胞は、初めから腫瘍組織中に浸潤していたT細胞ではなく、新規に腫瘍に導入されたT細胞であることが *nature medicine* 誌に報告された¹⁾。著者らは、皮膚基底細胞がんの患者からPD-1治療前後で腫瘍の同部位から採取した79046個の細胞でsingle cell RNA-seqとTCR-seqを行った。従来の報告通り、疲弊マーカーを発現したCD8⁺CD39⁺T細胞がクローン性に増大してT細胞が機能不全に陥っていた。しかし驚くべきことに、この増大したT細胞のクローンはすでに存在した腫瘍浸潤T細胞由来ではなく、腫瘍内にもともと存在しなかった新規クローンであることが明らかとなった。また新規T細胞クローンの生成場所は特定されていないが、一部は血中で同じクローンが同定された（図1）。

この結果から、抗PD-1抗体の効果は積極的に新規T細胞を腫瘍組織中に送り込むことができる宿主側の因子も重要であると考えられる。抗PD-1抗体の効果判定にはTILのみならずsystemicな評価が重要であることを示唆する論文と考える。

3. 免疫チェックポイント阻害剤と有害事象

免疫チェックポイント阻害剤使用に伴う免疫関連副作用（irAE）はがん種により頻度は異なるものの、甲状腺機能障害、間質性肺炎、大腸炎、I型糖尿病、脳炎、肝障害、副腎不全、皮膚炎など多臓器に及ぶ。irAE発症は免疫チェックポイント阻害剤使用中のみならず使用後にも認めることがあり、各臓器に特異的な自己免疫発症のメカニズムが関与していると考えられる。一方で、grade3、4の重症例に対する治療は一律にステロイド投与がなされているのが実情である。

irAEの中で比較的稀ではあるが致死的な脳炎に

表1 主な免疫チェックポイント阻害剤およびCAR-T細胞療法の適応（2019年11月現在）

作用機序 一般名	抗CTLA-4抗体	抗PD-1抗体		抗PD-L1抗体	CAR-T療法
	イピリムマブ	ニボルマブ	ペンブロリズマブ	アテゾリズマブ	デュルマルマブ
適応疾患	悪性黒色腫 腎細胞がん	悪性黒色腫 非小細胞肺癌 腎細胞がん ホジキンリンパ腫 頭頸部がん 胃がん 悪性胸膜中皮腫	悪性黒色腫 非小細胞肺癌 ホジキンリンパ腫 尿管上皮がん MSI-High 固形がん	非小細胞肺癌 進展型小細胞肺癌 トリプルネガティブ乳がん	非小細胞肺癌
					CD19陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病 CD19陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

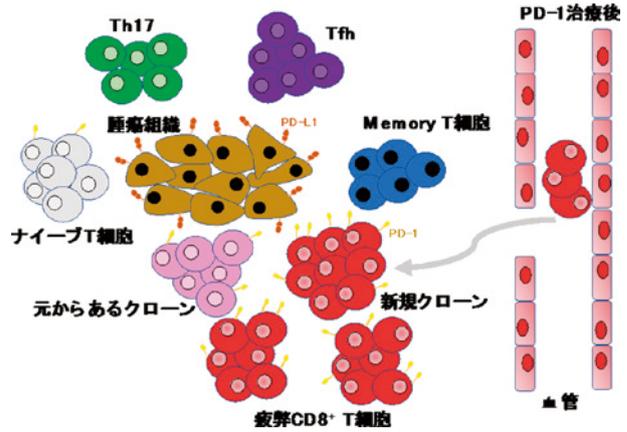


図1 抗PD-1抗体投与後の腫瘍微小環境

関して、ウイルス感染との関連を示唆する症例が *nature medicine* 誌に報告された²⁾。症例は70歳代男性、転移性皮膚癌に対してイピリムマブ（抗CTLA-4抗体）、転移性脳腫瘍切除、BRAF/MEK阻害剤の使用歴があり、今回ペンブロリズマブ（抗PD-1抗体）使用中にがん性髄膜脳炎を発症した。頭部MRI所見は基底核と側頭葉に高信号を示しており、血中および髄液から持続的にEBVが検出された。ステロイド大量療法により一過性に意識状態は軽快したものの、減量の過程で再増悪し、発症42日で死亡に至った。剖検所見では、中枢神経系に皮膚癌の転移再発所見および、傍腫瘍症候群の所見は認めなかった。一方で脳組織はT細胞の著明な浸潤とPD-L1の高発現を認めた。マルチオミクス解析により、memory cytotoxic CD4⁺ T細胞に局限したオリゴクローナルなTCRおよびEBV特異的なTCRを確認した。つまり、抗PD-1抗体による免疫再活性化により、内在性のEBV感染に対する免疫反応が活性化したと考えられる。

このような症例を鑑みると、irAEは近年注目され始めた非HIV性の免疫再構築症候群（IRIS）としても分類可能である。現段階では有害事象を事前に予測する有効なマーカーはなく、個々の医師のリスク判断に委ねられており、これらの知見から明らかとなる機序により、安全に適切な患者対象を選択できる方法の開発が期待される。

4. がん免疫複合療法の機序

抗CTLA-4抗体と抗PD-1/L1抗体を組み合わせる複合免疫療法が実臨床でも次第に用いられている。単剤使用よりも有効性、有害事象ともに増加し、

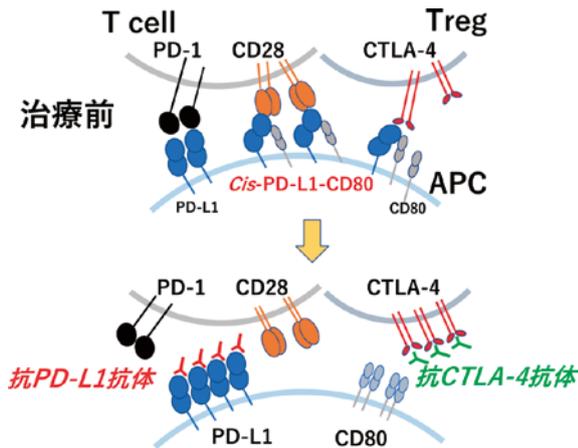


図2 抗PD-L1抗体と抗CTLA-4抗体の作用起点

抗CTLA-4抗体によるプライミング相、抗PD-1/L1抗体によるプライミング相・エフェクター相の免疫回避解除がその機序とされているが、理論的な根拠は曖昧であった。

今回抗PD-L1抗体と抗CTLA-4抗体を組み合わせることのメカニズムに関して明らかにした論文が *Immunity* 誌に発表された³。はじめに抗原提示細胞 (APC) 上の PD-L1 と CD80 (CTLA-4 のリガンド) はヘテロ二量体化して *cis* 結合 (隣り合う同一細胞膜上に存在する分子間の結合) することが明らかとなった。そして *cis* PD-L1/CD80 ヘテロ二量体形成が、PD-L1/PD-1 および CTLA-4/CD80 の結合を阻害し、一方で CD80 から活性化補助刺激受容体 CD28 へのシグナルは保持していた。著者らは抗PD-L1抗体により PD-1-PD-L1 の結合を阻害し、APC 上に残存する CD80 が制御性 T 細胞 (Treg) 上の CTLA-4 を介して T 細胞に *trans*-endocytosis されることを抗CTLA-4抗体で阻害することが複合免疫療法の機序であると説明している (図2)。

本論文から遡ること半年前に、Sugiura らが同様に *Science* 誌に抗原提示細胞に発現する PD-L1 と CD80 の *cis* 結合することで PD-1 シグナルが阻害されることが、通常時に T 細胞上の PD-1 が免疫応答

を抑制しない機序であることを明らかにしている⁴。今後補助刺激経路を考える上で、*trans* 結合 (対面する別の細胞に発現する分子との結合) のみならず *cis* 結合による作用が重要であることが示唆される。

単剤では抗PD-1抗体が抗PD-L1抗体よりもやや有効性が高いと考えられている現状ではあるが、この論文の結果からは複合免疫療法においては抗PD-L1抗体が抗PD-1抗体に優りそうである。今後、抗PD-L1抗体の新たな役割に脚光が当たっていくかもしれない。

5. おわりに

免疫チェックポイント阻害剤は宿主の免疫機構を利用する点で非常に汎用性が高く、様々ながん種へと適応を拡大している。加えて NSCLC においては stage IV 期の進行期での 1st line での使用のみならず、切除不能 III 期の維持療法でも良好な成績を示している。

免疫療法は今後、手術に置き換わる薬物療法となる可能性すら感じさせる。そのためには、引き続きベンチ・ベッドサイド双方から得られる新知見を活かした研究を推進していく必要がある。

6. 参考文献

- 1) KE Yost, AT. Satpathy et al. : Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade. *Nat Med* **25** : 1251-1259, 2019
- 2) Johnson DB, McDonnell WJ et al. : A case report of clonal EBV-like memory CD4⁺ T cell activation in fatal checkpoint inhibitor-induced encephalitis. *Nat Med* **25** : 1243-1250, 2019
- 3) Zhao Y, Lee CK, Lin CH et al. : PD-L1 : CD80 *Cis*-Heterodimer Triggers the Co-stimulatory Receptor CD28 While Repressing the Inhibitory PD-1 and CTLA-4 Pathways. *Immunity* **51** : 1-15, 2019
- 4) Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki Il-mi et al. : Restriction of PD-1 function by *cis*-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses. *Science* **364** : 558-566, 2019