

---

**総 説**

---

## 癌の免疫逃避機構を標的とした新しい治療法の研究と開発

玉田耕治

山口大学大学院医学系研究科細胞シグナル解析学分野(寄生体学) 宇部市南小串1丁目1-1(〒755-8505)

**Key words** : 癌免疫療法, 免疫監視機構, 腫瘍微小環境, 免疫逃避機構, 免疫チェックポイント分子

### 和文抄録

癌免疫療法は従来の治療法に抵抗性である進行癌に対する革新的な治療法として研究, 開発が進められている。近年の基礎的な腫瘍免疫学の発展と多くの臨床研究の蓄積により, 癌と免疫システムの相互作用に関する分子機構が明らかとなってきた。免疫システムは癌細胞が発生する段階では免疫監視機構として, また顕在化した癌組織においては腫瘍抗原に対する免疫応答として癌をコントロールしようとする。これらの免疫反応に対し, 癌細胞は自身の免疫原性を変化させることや腫瘍微小環境における免疫抑制メカニズムを誘導することで, 極めて巧妙に免疫システムから逃避し, 生存増殖していることが明らかとなってきた。このことから従来の癌免疫療法的手法では効率的に癌反応性免疫細胞を誘導することは困難であり, またたとえ誘導できたとしても, 腫瘍微小環境における抑制メカニズムでその機能が阻害され, 十分な治療効果が示せないことが示唆された。つまり効果的な癌免疫療法の樹立には, いかにか効率的に癌反応性免疫細胞を誘導するかという点に加えて, 腫瘍微小環境での免疫逃避機構や免疫抑制メカニズムをいかに制御するか, という視点が重要であることが確立してきた。このようなパラダイムシフトに基づき次世代型の癌免疫療法が次々と開発されており, 米国ではその一部が進行癌に対する新しい治療法としてすでに承認されている。本総説では, このような視点から開発が進められている

「免疫チェックポイント分子の阻害を標的とした新しい抗体療法」および「遺伝子改変技術を利用したリンパ球移入療法」について紹介する。

### 1. 序文: 癌治療における免疫療法的重要性

癌は日本における第一位の死亡原因であり, 現在年間30万人以上, 日本人の3人に1人は癌で死亡している。しかも癌による死亡者数は年々明らかな増加傾向にある。従って, 癌に対する革新的かつ効果的な治療法を創出することは, 現代社会における極めて重要な目標であり, 長寿健康社会の実現のために必須の研究課題といえる。近年の医学研究及び医療技術の進歩により, 癌に対して多くの先進医療が実施されるようになったが, その一方で以前に比べ手術及び化学放射線療法が有効である症例とそうでない症例の違いが明確になってきた。そのために皮肉にも治療適応患者と末期患者の中間に位置づけられる癌患者が増えてしまった。このような患者は, いまだ末期癌ではなく全身状態は悪化していないにもかかわらず効果的な治療法がない, いわゆる「癌難民」とされ, 現在の医療現場での大きな問題となっている。これ以上癌難民を増やさないためにも, これまでの手術, 化学療法, 放射線療法の3大療法の枠を超えるような, 画期的な癌治療法の開発が強く求められている。

免疫療法は癌に対する第4の治療法として長らく期待されてきたが, 近年までは臨床評価に耐えうるだけの有効な治療効果を示せなかった。しかしながら, これまでの多くの試行錯誤とそれに基づく研究

の蓄積により、臨床的有効性を示す癌免疫療法が最近5年程度で開発されてきた。2010年以降、アメリカ食品医薬品局は、ホルモン療法抵抗性前立腺癌に対する自己リンパ球移入療法、また進行性メラノーマ患者に対する抗CTLA-4抗体といった最先端の癌免疫療法を承認した。米国での大規模臨床研究の結果は、これらの治療法が他に有効な治療法のない癌患者、まさしく癌難民とされる患者の生存期間を有意に延長させることを示した。このように、今後癌治療における免疫療法の重要性はますます大きくなるものと思われる。

本総説では、近年の癌免疫療法の新展開において特に重要と思われる癌の免疫逃避メカニズムに関する最新の研究とそれに基づく治療法の開発について要約する。

## 2. 癌と免疫システムの相互作用：癌細胞の免疫システムからの逃避メカニズム

我々の生体内では癌細胞と免疫システムは常に生存と排除のせめぎ合いの状態にあり、結果的に免疫システムから逃避した癌細胞が増殖することにより癌として顕在化し、最終的には生体を死に至らしめる。このような癌と免疫システムの相互作用は、癌細胞が発生する段階での免疫監視機構（イムノサーベイランス：Immunosurveillance）と顕在化した癌組織に対する抗腫瘍免疫応答（Anti-tumor Immunity）の2つのレベルで認められる。癌はこれらそれぞれのレベルにおいて異なる免疫逃避機構を有しており、近年の腫瘍免疫学研究の発展によりその分子メカニズムが明らかとなってきた。

### I. 癌発生段階におけるImmunosurveillanceとCancer Immunoediting

我々の生体では内的要因あるいは外的環境因子の影響によりDNA損傷が惹起され、癌遺伝子や癌抑制遺伝子に異常が生じることにより常に癌化の可能性を有する変異細胞が発生している。免疫システムがこのような癌細胞の発生を監視し、その除去を担う機能があるかどうかは長い間議論の分かれるところであったが、2000年代に様々な免疫不全マウスモデルが確立されたことでその機能が明らかとなった。すなわち、Tリンパ球やインターフェロン、パ

ーフォリンなどの免疫制御分子が完全に欠損した遺伝子改変マウスでは、自然発生あるいは発癌物質によって誘導される癌の発生率が有意に高いことが示された<sup>1)</sup>。このような研究から免疫システムはサイトカインやエフェクター分子を介して、癌化した変異細胞を排除する機能、すなわち免疫監視機構（Immunosurveillance）を有していることが証明された。

癌に対する免疫監視機構の証明はさらに重要なコンセプトであるCancer Immunoeditingの確立へとつながった。免疫状態が正常なマウスで生じた癌細胞は、正常マウスに再接種するとほぼ全例で増殖し癌病変を形成するが、免疫不全マウスで発生した癌細胞は正常マウスに再接種しても約半数で癌を形成できず、自然退縮することが判明した<sup>1, 2)</sup>。このことは、正常な免疫監視機能の下で発生・増殖した癌細胞は、免疫システムとの相互作用によりすでに質的な変化（Cancer Immunoediting）を余儀なくされており、免疫原性の低い（あるいは悪性度の高い）癌細胞が選択的に増加していることを示している。免疫不全状態で発生・増殖した癌細胞はこのようなCancer Immunoeditingを受けていないため、免疫機能が正常なマウスでは必ずしも増殖できないと考えられる。つまり免疫監視機構は発生した癌細胞を除去するという極めて重要な生体防御機能である一方、その免疫学的圧力は癌細胞が免疫原性の低い、より悪性の細胞へと変化すること、つまりCancer Immunoeditingを積極的に誘導しており、生体にとっては諸刃の剣であることが示唆された。さらにこのことは、臨床の現場で認められる癌病変は癌細胞がすでに質的に変化し、免疫監視機構から逃避した結果として顕在化したものであることを意味している。癌に対する免疫療法はこれらのことを十分に考慮したうえで研究、開発される必要がある。

### II. 腫瘍微小環境における免疫抑制メカニズム

1990年代には、癌細胞に特異的に反応するTリンパ球の樹立と癌細胞から作製した遺伝子ライブラリーを利用した発現クローニング法により、癌細胞には免疫システムに認識される癌関連抗原（癌抗原：Tumor Antigen）が存在することが証明された<sup>3)</sup>。現在では百種類以上の癌関連抗原が報告されており、癌細胞分化に関連する蛋白や癌遺伝子・癌抑制

遺伝子の変異や過剰発現、癌精巣抗原 (Cancer/Testis抗原) と呼ばれる癌細胞と精巣および卵巣の生殖細胞にのみ発現する蛋白などが含まれている。免疫監視機構から逃避して増殖し、顕在化した癌組織に対してはこのような癌抗原を標的とした免疫反応が存在することが予想される。しかしながら、実際に癌患者で認められる癌抗原に対する免疫反応は多くの場合極めて微弱である。その理由として、腫瘍細胞や腫瘍周囲のストローマ細胞を含む腫瘍微小環境では免疫細胞の機能を抑制するメカニズムが存在することが近年の研究により明らかとなった。それらは以下の3つの機序に分類される。

- A. 抑制性免疫細胞の誘導：腫瘍周囲の微小環境においては制御性T細胞 (Regulatory T cells : Treg) やミエロイド由来抑制細胞 (Myeloid-derived suppressor cells : MDSC) などの免疫抑制機能を持つ細胞集団が誘導され、癌抗原に対する免疫反応を阻害する<sup>4, 5)</sup>。
- B. 免疫抑制性サイトカインの産生：癌細胞および腫瘍周囲のストローマ細胞はTransforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) やInterleukin-10, プロスタグランジン, Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) などの免疫抑制作用を有する液性因子を産生する<sup>6, 7)</sup>。
- C. 免疫抑制性共シグナル分子の発現：癌細胞は細胞表面にB7-H1 (PD-L1, CD274) などの抑制性共シグナル分子のリガンドを発現することにより、癌細胞反応性に浸潤した免疫細胞の活性を抑制する<sup>8)</sup>。

本来これらの免疫抑制メカニズムは過剰な免疫応答や自己免疫からの回避、さらに免疫反応の効率的収束や自己寛容成立に必要となる極めて重要な分子機構である。しかしながら腫瘍周囲の微小環境においては、癌細胞がこれらの抑制メカニズムを逆手にとって、免疫応答から逃避し生存・増殖するための手段として利用しているのである。結果として、癌患者の生体内においては癌細胞に反応性を有する免疫細胞の機能は抑制された状況に陥っている。

### 3. 癌に対する免疫療法の新展開

癌に対する免疫療法は有望な先進医療であるが、その成功のためにはこれまでの問題点に対応した改

良が必要である。中でも最も重要な点が上述した「癌の免疫逃避メカニズム」である。従来の癌免疫療法の基本的手法は、癌患者に内在する癌反応性免疫細胞の活性化を目指したワクチン療法や、体外に取り出した癌反応性リンパ球を大量培養して癌患者に移入する養子免疫療法であった。しかしながら、癌反応性の免疫細胞は様々なメカニズムにより抑制された状況にあり、それらを効率的に活性化することは困難である。さらに、たとえ癌反応性免疫細胞の活性化が誘導できたとしても、腫瘍周囲の微小環境における抑制メカニズムでその機能は阻害される。従って、十分な治療効果の達成には腫瘍環境における免疫抑制メカニズムを制御することが重要である。以下、このような視点から開発が進められている新規抗体療法および遺伝子改変技術を利用したリンパ球移入療法について紹介する。

#### I. 免疫チェックポイント分子の阻害を標的とした抗体療法

CTLA-4分子はリンパ球に発現する抑制性の共シグナル受容体であり、CD80やCD86分子と結合することで免疫抑制シグナルを伝達する<sup>9)</sup>。本来CTLA-4は過剰な免疫反応を制御する機能を有する免疫チェックポイント分子であるが、CTLA-4の機能を阻害することで癌に対する免疫反応を増強できることが動物実験で判明し、癌治療薬としての抗CTLA-4抗体が開発された<sup>10)</sup>。臨床治験の結果、抗CTLA-4抗体は他に有効な治療法のない進行性メラノーマに対して有意な生存期間延長効果があることが示され、2011年に米国FDAは癌治療薬として承認した。抗CTLA-4抗体は癌反応性の免疫細胞を極めて効果的に活性化できる新しい癌免疫治療薬であるが、随伴する有害事象として比較的多くの症例で中程度から重篤な自己免疫反応が見られており、その使用方法や適応症例には細やかな制限が必要と思われる<sup>11)</sup>。

CTLA-4とは異なる免疫チェックポイント分子としてPD-1受容体が知られている。PD-1はB7-H1と結合することで免疫細胞の活性化を抑制する<sup>12)</sup>。これまでの研究から癌細胞の多くがB7-H1を発現しており、その発現量が癌の悪性度や予後の不良度と相関していることが判明した<sup>13)</sup>。このことはB7-H1/PD-1経路を介した免疫チェックポイント機構が腫瘍周囲の微小環境においては癌の免疫逃避機構として作



用していることを示している。このことに基づき、B7-H1/PD-1経路の作用を阻害する目的で、抗PD-1抗体および抗B7-H1抗体が開発されている。2012年現在で進行中の抗PD-1抗体の臨床治験結果によると、転移を有する進行性のメラノーマや腎細胞癌、非小細胞肺癌に対して30-40%という優れた奏功率が認められている<sup>14)</sup>。また、抗PD-1抗体は抗CTLA-4抗体に比べて有害事象としての自己免疫反応が少ないと報告されている。

このように免疫チェックポイント機構を有する分子群を標的とした抗体療法は、腫瘍微小環境における免疫抑制メカニズムの阻害および癌の免疫逃避機構の解除という観点から、今後の癌治療薬の開発対象としてさらに重要になると思われる。

## II. 遺伝子改変技術を利用した癌反応性Tリンパの作製と移入療法

これまでに開発された養子免疫療法は、癌患者から採取した癌反応性Tリンパ球を体外にて培養・増幅し、癌患者に投与するというものであった。しかしながら、癌患者から得られる癌反応性リンパ球の数は極めて少なく、体外での培養技術で増幅させるには限界があった。また上述したように、癌反応性リンパ球は腫瘍微小環境における様々な免疫抑制メカニズムに暴露されており、十分な治療効果を示すには至らなかった。近年になって、Tリンパ球に遺伝子改変を加えることでこれらの問題点を克服する革新的なリンパ球移入療法が開発されている。この手法では、癌患者の末梢血から通常の（癌反応性ではない）リンパ球を体外に採取し、ウイルスベクターを利用した遺伝子導入により癌反応性のリンパ球に変換しつつ活性化し、癌患者に移入するというものである。癌反応性のリンパ球に変換するために、現時点では2つのアプローチが試行されており、一つは癌反応性のT細胞受容体を遺伝子導入する方法<sup>15)</sup>、もう一つは癌細胞に結合する一本鎖抗体とTリンパ球活性化に必要なシグナル配列を融合した分子（Chimeric Antigen Receptor : CAR）を遺伝子導入する方法である<sup>16)</sup>。これらのアプローチにより、通常の末梢血リンパ球からはほぼ無尽蔵に癌反応性リンパ球を作製することができ、またこれらは元来癌反応性ではないため、癌患者内での免疫抑制メカニズムにも暴露されていない細胞集団である。2012年

現在、いくつかの研究グループにより遺伝子改変Tリンパ球の移入療法に関する臨床治験が進行しており、少数症例ではあるが極めて有効な治療効果が報告されている<sup>17, 18)</sup>。

## 4. 結語：癌免疫療法の将来展望

腫瘍免疫学の進展により、癌細胞がどのように免疫監視機構を回避して発生・増殖するのか、腫瘍微小環境ではどのような免疫抑制メカニズムが作用しているのか、について明らかとなった。現在、そのような知見に基づき、癌の免疫回避機構を標的とした革新的治療法が次々と開発されている。特に欧米では多くの大学や製薬企業、バイオベンチャーが新しいシーズの探索や臨床試験に積極的に取り組んでいる。医薬品開発における日本と欧米間のドラッグラグは大きな問題であるが、癌免疫療法の領域でも新しい治療法の開発や臨床応用実績は欧米に比べ大きく遅れており、このままではドラッグラグが生じる可能性が高い。世界における我が国の優位性を確立するためには、より革新的、効果的な癌免疫療法を創出し、複数の治療法を併用する集学的治療技術を積極的に開発していく必要がある。また、ヒト型化マウスを利用した前臨床試験モデルの充実、研究者主導型臨床試験の拡大などを介して、癌に対する免疫療法の標準化を推進していくことが重要である。

## 引用文献

- 1) Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, Schreiber RD. IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001 ; 410 : 1107-1111.
- 2) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011 ; 331 : 1565-1570.
- 3) Boon T, Cerottini JC, Van den Eynde B, van der Bruggen P, Van Pel A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev*

- Immunol* 1994 ; 12 : 337-365.
- 4) Mailloux AW, Young MR. Regulatory T-cell trafficking : from thymic development to tumor-induced immune suppression. *Crit Rev Immunol* 2010 ; 30 : 435-447.
  - 5) Kao J, Ko EC, Eisenstein S, Sikora AG, Fu S, Chen SH. Targeting immune suppressing myeloid-derived suppressor cells in oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011 ; 77 : 12-19.
  - 6) Yang L, Pang Y, Moses HL. TGF-beta and immune cells : an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends Immunol* 2010 ; 31 : 220-227.
  - 7) Muller AJ, Prendergast GC. Indoleamine 2, 3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2007 ; 7 : 31-40.
  - 8) Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 467-477.
  - 9) Teft WA, Kirchhof MG, Madrenas J. A molecular perspective of CTLA-4 function. *Annu Rev Immunol* 2006 ; 24 : 65-97.
  - 10) Callahan MK, Wolchok JD, Allison JP. Anti-CTLA-4 antibody therapy : immune monitoring during clinical development of a novel immunotherapy. *Semin Oncol* 2010 ; 37 : 473-484.
  - 11) Weber J. Ipilimumab : controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother* 2009 ; 58 : 823-830.
  - 12) Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008 ; 26 : 677-704.
  - 13) Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis : a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002 ; 8 : 793-800.
  - 14) Flies DB, Sandler BJ, Sznol M, Chen L. Blockade of the B7-H1/PD-1 Pathway for Cancer Immunotherapy. *Yale J Biol Med* 2011 ; 84 : 409-421.
  - 15) Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, Cassard L, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, Royal RE, Sherry RM, Wunderlich JR, Lee CC, Restifo NP, Schwarz SL, Cogdill AP, Bishop RJ, Kim H, Brewer CC, Rudy SF, VanWaes C, Davis JL, Mathur A, Ripley RT, Nathan DA, Laurencot CM, Rosenberg SA. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood* 2009 ; 114 : 535-546.
  - 16) Park TS, Rosenberg SA, Morgan RA. Treating cancer with genetically engineered T cells. *Trends Biotechnol* 2011 ; 29 : 550-557.
  - 17) Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 725-733.
  - 18) Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, June CH. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011 ; 3 : 95ra73.

## Development of Novel Anti-Cancer Immunotherapy Targeting Immune Evasion Mechanisms

Koji TAMADA

Cellular Signal Analysis (Immunohematology),  
Yamaguchi University Graduate School of Medicine,  
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505,  
Japan

### SUMMARY

Immunotherapy has been developed as a novel medical intervention for advanced cancer refractory to conventional therapies. In recent years, there are significant advances in basic knowledge of tumor immunology and ample experience of clinical application of novel cancer immunotherapies. Accordingly, molecular and cellular mechanisms of the interaction between cancer cells and immune system have been elucidated. At the initial stage of cancer occurrence, immune system constantly surveys

an emergence of cancerous cells to eliminate them. For cancers which have evaded immune surveillance, immune system generates anti-tumor responses by recognition of tumor-associated antigens. In response to such immunological pressure, cancer cells edit their immunogenicity and develop immune-suppressive conditions in tumor microenvironment, resulting in cancer immune evasion. Therefore, simple approach attempting activation or transfer of anti-tumor immune cells does not necessarily lead to measurable effects in clinical settings. In order to achieve further effective immunotherapy, it is imperative to inactivate cancer immune evasion mechanisms. Based on this notion, novel immunotherapies have been developed, some of which were approved by the US Food and Drug Administration. In this review, among newer generation of immunotherapy, two most promising approaches, i.e. antibodies targeting immune checkpoint blockade and adoptive transfer of T cells with genetic modification, will be introduced.