

<特集「免疫療法の進歩と課題」>

腫瘍の免疫療法の基礎

渡邊 映理*, 岸田 綱郎, 松田 修

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫学

Fundamentals of the Tumor Immunotherapy

Eri Watanabe, Tsunao Kisida and Osam Mazda

Department of Immunology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

悪性腫瘍に対する免疫療法は、腫瘍抗原に特異的な免疫応答を誘導する特異的免疫療法、抗原非特異的に免疫を増強する非特異的免疫療法、患者の体内で免疫能を高める能動免疫療法、患者の体外で免疫細胞を賦活化したのち体内に移入する受動免疫療法が、さまざまな形態でおこなわれてきた。従来のものはいずれも腫瘍に対する免疫系の認識または攻撃能を高めることを目的とするものであった。一方で免疫チェックポイント阻害療法は、抗腫瘍免疫の抑制を阻害することを作動原理とするものである。異なる免疫療法の併用が今後、益々重要となるであろう。

キーワード：悪性腫瘍，免疫療法，免疫チェックポイント阻害剤。

Abstract

Various immunotherapeutic strategies have been devised to treat malignancies so far, including “specific immunotherapy” that induces immune responses specific for tumor antigens, “nonspecific immunotherapy” that nonspecifically enhances immunity, “active immunotherapy” that augments immune responses in the patients’ bodies, and “passive immunotherapy” that activates immune cells ex vivo followed by transfer them back to the patients. Basically the conventional immunotherapeutic procedures aim to upregulate the abilities of the immune system to recognize and attack tumors. In contrast, the rationale for using the immune checkpoint blockades is to restore anti-tumor immune responses that are otherwise obstructed by the tumors. Combination treatment of different immunotherapeutic regimens may become important to eradicate neoplasms.

Key Words: Malignant tumors, Immunotherapy, Immune checkpoint inhibitors.

はじめに

悪性腫瘍に対する免疫療法は、長らく効果の不確かなものが多かったが、免疫チェックポイントを阻害する生物製剤の登場で、大きな転回を迎えた。免疫チェックポイント阻害剤は、悪性腫瘍に対する免疫抑制を解除することを基本的な薬理作用とする。「抑制を解除すると効果が得られる」ということは、その症例において、抗腫瘍免疫応答は本来なら（阻害されてさえいなければ）十分に誘導されていたということの意味する（もし抗腫瘍免疫応答が誘導されていないのであれば、「抑制を解除する」だけで効果が得られることはないであろう）。逆にいえば、免疫チェックポイント阻害剤で効果が認められない症例は、抗腫瘍免疫が十分に誘導されていないと考えられるので、既存の免疫療法を用いて抗腫瘍免疫応答を増強すれば、免疫チェックポイント阻害剤との併用によって治療効果を得られる可能性がある。

したがって、さまざまな既存の免疫療法それぞれの免疫学的なメカニズムを再検証し、免疫チェックポイント阻害療法との合理的な併用療法を開発すれば、免疫チェックポイント阻害剤単独では効果のない症例に対しても有効な新治療法となることが期待できる。既存の免疫療法のうち、従来は単独で効果が認められなかったものの中にも、免疫チェックポイント阻害剤単独による効果を併用によって上げるものを再発見できる可能性も考えられる。

そこで本稿では、既存の免疫療法と免疫チェックポイント阻害剤の両者について、その代表的なものの基礎を概説する。

腫瘍と免疫

免疫システムが恒常的に腫瘍細胞の出現を監視して排除しているという概念は、1960年代に Burnet らによって提唱され、免疫監視機構 (Immune surveillance) と呼ばれている¹⁾。免疫監視機構の存在は、その後長らく controversial であったが、さまざまな免疫不全マウスにおいて腫瘍が正常マウスよりも高頻度に発生するこ

となどから、広く認められるところとなった。また後述するように、多くの腫瘍が免疫からのエスケープ機構を獲得しているという事実も、免疫監視機構の傍証であるといえる。

抗腫瘍免疫応答のカギを握るのは腫瘍抗原であり、古典的には腫瘍特異抗原 (Tumor-specific antigens: TSA) や腫瘍関連抗原 (Tumor-associated antigens: TAA) と呼ばれて議論されていたが、実際には多くの腫瘍抗原は完全に腫瘍に対して特異的とは言いがたい。具体的には、腫瘍胎児抗原 (Oncofetal antigens)、腫瘍ウイルス由来抗原、ある種の分化抗原、腫瘍細胞で過剰発現しているたんぱく由来の抗原や、腫瘍と精巣あるいは卵巣に発現する抗原などが、TAA に含まれる。一方、腫瘍細胞に発現する変異たんぱく由来した、変異アミノ酸配列を含むペプチド抗原が、主要組織適合性複合体 (MHC) 分子に提示される場合、これらはネオ抗原 (neoantigens) とも呼ばれ、これらは基本的には腫瘍特異的であると考えられる^{2,3)}。ネオ抗原はプロフェッショナル抗原提示細胞 (APC) による抗原提示を介して、特異的なヘルパー T 細胞 (Th) と細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の応答を誘導しうる。腫瘍細胞が死滅すると、放出されたネオ抗原が樹状細胞などに貪食され、さらなる Th と CTL 応答が誘導されると考えられる (図 1)。

一方、腫瘍に対してはナチュラル・キラー (NK) 細胞、NKT 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞などの、自然免疫系の細胞も関与すると考えられている。

逆に腫瘍細胞は、抗腫瘍免疫から回避する、いわゆるエスケープ機構を獲得していることが多い。すなわち多くの腫瘍細胞が、CTL による認識を免れるために、MHC クラス I 分子の発現低下、TGF- β などの免疫抑制性のサイトカインの発現、免疫チェックポイント分子の発現などのフェノタイプを獲得している。また腫瘍微小環境では制御性 T 細胞 (Tregs) や抑制性ミエロイド細胞などが誘導され、免疫抑制的な環境を作っていると考えられている。

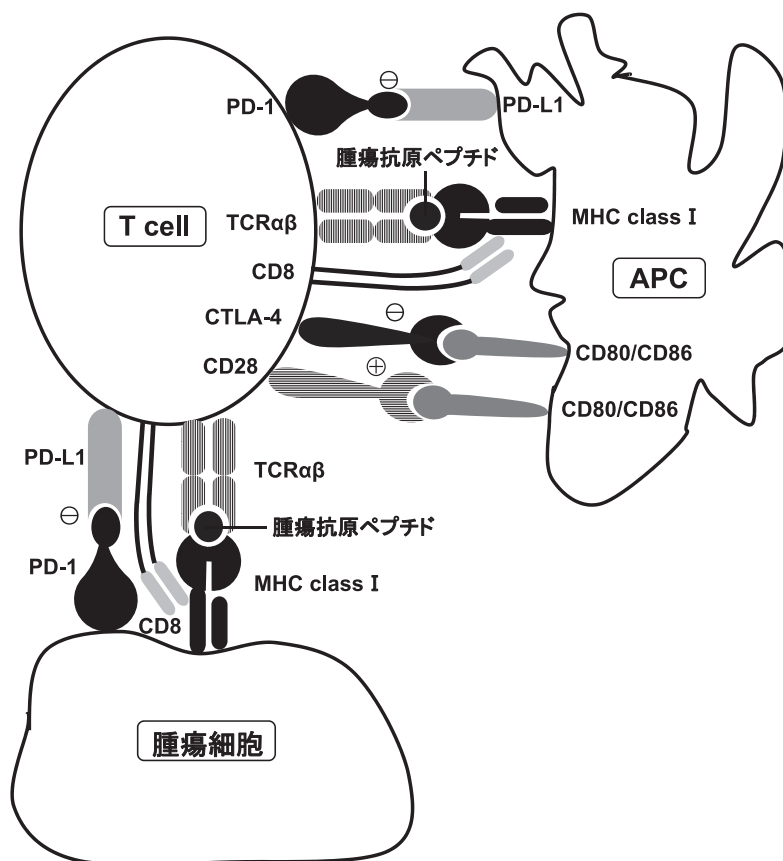


図1 T細胞による腫瘍抗原の認識

腫瘍の免疫療法の基礎

これまでに、腫瘍に対する獲得免疫および／または自然免疫応答を誘導・増強して腫瘍を治療しようとする、さまざまな腫瘍免疫療法が試みられてきた。分類の方法もさまざまであるが、本稿では腫瘍抗原「特異的」な免疫療法と「非特異的」な免疫療法、さらに患者体内で免疫応答を誘導する「能動」免疫療法と、体外で誘導した免疫細胞を患者体内に移入する「受動」免疫療法に分類して議論する（図2）。

1. 腫瘍特異的 T 細胞を用いた養子免疫療法 (adoptive immunotherapy)

腫瘍内に浸潤しているリンパ球（腫瘍内浸潤リンパ球：Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)）に含まれる T 細胞には、腫瘍抗原に特

異的なクローンがエンリッチされている可能性があるが、免疫抑制性の腫瘍微小環境等によって抑制されているので、有効な抗腫瘍応答を発揮できていないと考えられる⁴⁾。そこで TILs を採取し、培養して増殖・活性化させたのち体内に戻せば、活性化した腫瘍特異的 T 細胞クローンが腫瘍を攻撃すると期待できる⁵⁾⁶⁾。TILs 療法を行う場合、免疫抑制的な環境を同時に改善することが望ましいので、放射線照射等によるリンパ枯渇コンディショニング療法が併用される⁷⁾。

一方、自家末梢血由来 T 細胞を、腫瘍細胞と共培養し、あるいは腫瘍抗原を添加した APC と共培養することで、腫瘍特異的 T 細胞を誘導し、これを養子免疫療法に用いる試みもある。

さらに、遺伝子改変によって腫瘍特異的 T 細

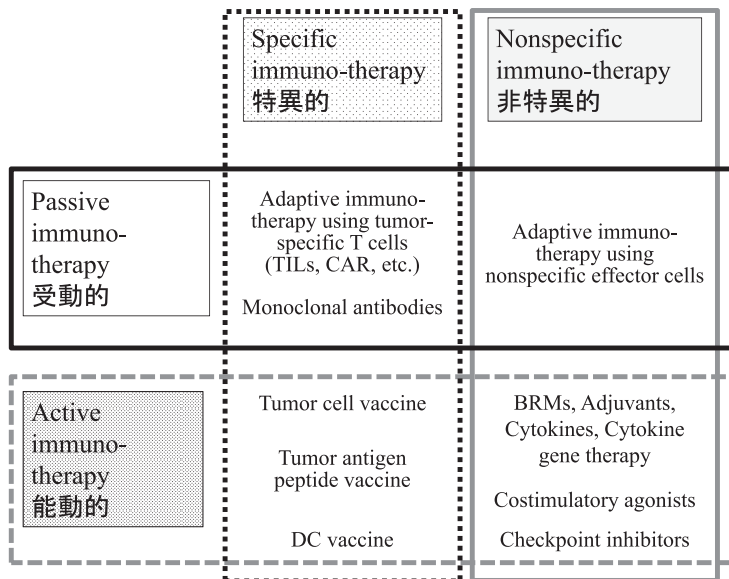


図2 ささまざまな腫瘍の免疫療法

胞を作成して、これを用いる戦略がある。とくに、腫瘍特異的モノクローナル抗体の重鎖と軽鎖の可変領域をリンカーでつなげた一本鎖抗体をN末に有し、またT細胞レセプター (TCR) 複合体のζ鎖の immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) 配列を含む領域をC末に有するようにデザインされた、キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) が開発され、この遺伝子を導入した自家T細胞を移入する治療が行われている。さらに、ζ鎖に加えてCD28および/または4-1BBの細胞内ドメインも含む、次世代型のCARも開発されている。CAR-T細胞療法は、CD19陽性B細胞系血液悪性腫瘍、とりわけ小児や若年者の再発・難治性のCD19陽性B細胞系ALLに対する、高い有効性が証明されている⁸⁾。

2. 腫瘍特異的モノクローナル抗体 (mAb)

腫瘍細胞の膜表面に発現する抗原に特異的なモノクローナル抗体として、Rituximab (ヒト化キメラ抗ヒトCD20モノクローナル抗体: CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫やリンパ増殖性疾患)、Trastuzumab (ヒト化キメラ抗ヒトHER2モノクローナル抗体: HER2陽性乳癌)、

Alemtuzumab (ヒト化キメラ抗ヒトCD52モノクローナル抗体: 再発または難治性の慢性リンパ球性白血病)、Cetuximab (ヒト化キメラ抗ヒトEGFRモノクローナル抗体: 転移性大腸癌、頭頸部癌)、Bevacizumab (ヒト化キメラ抗ヒトVEGFモノクローナル抗体: 大腸癌、非小細胞肺癌)などが用いられている。

2017年現在、50種類以上のモノクローナル抗体治療薬が、米国およびEUで、販売への承認申請に向けた後期臨床試験で評価されている⁹⁾。

3. 腫瘍細胞ワクチン

原発巣から採取した腫瘍細胞をワクチンとして患者に接種し、これにより体内で誘導されるT細胞が転移性腫瘍を排除することを期待するものである。ワクチンとしての有効性を上げる目的で、腫瘍細胞にGranulocyte Macrophage colony-stimulating Factor (GM-CSF)などのサイトカインの遺伝子を導入したり、B7などcostimulatory分子の遺伝子を導入して腫瘍細胞にAPC用の機能を付加したりといった加工がおこなわれる。ワクチンとして移植した細胞自体が腫瘍化しないように、腫瘍細胞ワクチンは、放射線を照射してから患者に接種されるの

が一般的である¹⁰。自己細胞からなるワクチンは大規模に生産することが困難であるため、GM-CSF バイスタンダーワクチンの開発も行われ、現在動物実験レベルで検討されている¹¹。

4. 腫瘍抗原ペプチドワクチン

1990年代より、MAGE-1, MART-1, gp100, TRP1, TRP2 など多くのメラノーマ関連抗原が知られていたが、近年さらに多くの腫瘍抗原ペプチドが見出されるようになり、さらにこれら抗原に由来してMHCの各アロタイプに特異的な腫瘍抗原ペプチドが同定されたことから、これらをワクチンとして患者に接種して特異的な免疫応答を誘導する治療法が可能となった。1例として、転移性メラノーマの患者を対象とし、3種の合成メラノーマ抗原ペプチド、すなわちMART-1, gp100, チロシナーゼのカクテルをワクチンとして接種する臨床試験が行われ、安全性と効果が確かめられている¹²。

5. 樹状細胞ワクチン

患者の骨髄細胞や末梢血細胞を培養し、樹状細胞を誘導後、腫瘍抗原を提示するように加工して、これをワクチンとして患者に接種するものである¹³。腫瘍抗原を提示するように加工する方法には、①腫瘍細胞との共培養、②アポトーシスさせた腫瘍細胞由来のデブリスや腫瘍のライセートを貪食させる、③腫瘍のライセートを樹状細胞内に導入する、④腫瘍抗原の遺伝子を樹状細胞に導入する、⑤腫瘍抗原ペプチドをパルスし培養する、等が試みられている。①～③は腫瘍抗原が同定されていなくても行うことができるが、④は特異的な腫瘍抗原が同定されていることが前提であり、さらに⑤は患者のHLAアロタイプに特異的な腫瘍抗原が同定されていることが必要である(4. 腫瘍抗原ペプチドワクチンを参照)。⑤の1例として、HLA-A2またはA24拘束性の、5種の合成メラノーマ抗原ペプチドのカクテル、すなわちgp100, チロシナーゼ, MAGE-A2, MAGE-A3, および, MART-1またはMAGE-A1のいずれかとKLHをパルスした樹状細胞を、HLA-A2またはA24の転移性メラノーマ患者に接種するワクチン療法において、有意な生存延長効果が示されてい

る¹⁴。

6. 非特異的なエフェクター細胞を用いた養子免疫療法

IL-2添加培養により末梢血細胞から誘導したLymphokine-activated killer (LAK)細胞を用いた養子免疫療法は、1980年代後半以降盛んに実施されたが、有効性は認められず現在ではほとんど行われていない。

一方、自家末梢血から培養して増殖、活性化させたNK細胞を移入する免疫療法が広く行われている。例えば肝癌患者から末梢血単核球を採取し、培養してNK細胞を増殖・活性化させた後、静脈内に移入する臨床試験が行われ、腫瘍の転移と再発率が低下したと報告されている¹⁵。

7. BRMs, アジュバント, サイトカイン

Biological response modifier (BRM)と種々のAdjuvantは、悪性腫瘍の患者で減弱している自然免疫および/または獲得免疫応答を非特異的に増強する治療法として経験的に得られてきたものが多いが、自然免疫応答の分子機序が明らかにされるに従い、その多くが自然免疫系のレセプターに結合し、活性化することで作用すると理解されるようになってきた。

サイトカインによる免疫療法には、以前よりI型インターフェロン、インターロイキン(IL)-2, IL-12等が用いられてきた。我々のグループでは、IL-27やIL-28Aのマウスの頭頸部癌に対する効果を報告した^{16,17}。しかし、サイトカイン免疫療法はマウス等の動物実験では有効性が示されているが、臨床では副作用が強く十分な効果を発揮できないものが多い。副作用が強い原因として、サイトカインは一般に体内での半減期が短いことが挙げられる。そこでさまざまな徐放剤を使い、サイトカインを体内で徐放する方法が試みられている。我々は、シャペロン機能を有するナノ粒子を用いたIL-12の徐放を報告している^{18,19}。

8. サイトカイン遺伝子治療

上記のサイトカインの徐放に換えて、サイトカインの遺伝子を腫瘍内や腫瘍の近傍組織に*in vivo*導入することにより、比較的長期間局所のサイトカイン濃度を維持することが可能である。

たとえば我々は、腫瘍内に電気穿孔法で IL-12 遺伝子等を *in vivo* 導入する方法を提案しマウスのメラノーマモデルでその効果を示した^{20,21)}。

また、サイトカインの遺伝子を線維芽細胞などに *ex vivo* 導入し、その細胞を患者に移植することで、体内で比較的長期間低濃度の血漿中サイトカイン濃度を持続する試みがなされている。たとえば、転移性メラノーマの患者から TIL を採取し、一本鎖 IL-12 遺伝子を *ex vivo* で導入して患者に移入する臨床研究の報告がある²²⁾。

移植した細胞を長期間生存させるための工夫として、我々は、体細胞リプログラミング技術と組み合わせることにより、*ex vivo* サイトカイン遺伝子治療をより効果的かつ安全に施行する試みを行った。すなわち、線維芽細胞から直接リプログラミングさせた軟骨細胞に一本鎖 IL-12 遺伝子を導入し、放射線照射した後に、大腸癌細胞を移植した担癌マウスに接種したところ、2~3 週間に亘って体内で IL-12 が産生され、CTL 誘導、NK 増強、腫瘍内血管新生の抑制、腫瘍の増殖抑制と生存期間の延長が認められた²³⁾。

9. 共刺激シグナルのアゴニスト

T 細胞の増殖、活性化と分化に必須の共刺激シグナル (セカンド・シグナル) に結合し、アゴニスティックに作用する抗体として、Urelumab (抗 4-1BB (CD137) 抗体) が開発され²⁴⁾、メラノーマ等に対する効果が認められている^{25,26)}。

10. 免疫チェックポイント阻害剤による腫瘍免疫療法

免疫システムは、過剰な免疫応答が持続することによって正常組織の傷害や自己免疫を誘導しないように、「免疫チェックポイント」を備えている²⁷⁾。一方、腫瘍細胞はエスケープ機構のひとつとして免疫チェックポイント分子を発現するものがあり、腫瘍特異的な CTL が誘導されても、その機能が抑制される²⁸⁾。

免疫チェックポイントを標的とした生物製剤は、この免疫系へのブレーキを解除することで、抑制されていた CTL 等の抑制を解除して腫瘍細胞を攻撃できるようにする薬剤である (図 1, 3, 4)。表 1 に示すとおり、2010 年以降に FDA (米国食品医薬品局) と EMA (欧州医薬品庁)

で承認された悪性腫瘍の免疫治療薬は、その多くを免疫チェックポイント阻害剤が占めている。

① Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)

1992 年、2B4.11 (マウス T 細胞ハイブリドーマ株) および LyD9 (マウス造血前駆細胞株) から、免疫グロブリン・スーパーファミリーに属する糖タンパク CTLA-4 が発見され、CTLA-4 を介するシグナルが T 細胞応答を抑制することが示された²⁹⁾。現在では、CTLA-4 は主要なチェックポイントレセプターのひとつであり、T 細胞活性化の初期段階に関与していると考えられている (図 1, 3)。

T 細胞が活性化してエフェクター表現型を獲得するためには、MHC と抗原ペプチドの複合体を認識した T 細胞レセプター (TCR) からのシグナル (ファースト・シグナル) に加えて、co-stimulatory signal (セカンド・シグナル) が必須である。co-stimulatory signal にかかわる代表的な分子である CD80 (B7.1) や CD86 (B7.2) 分子はプロフェッショナル APC の膜表面上に発現し、T 細胞膜表面上の CD28 と相互作用することで T 細胞に co-stimulatory signal を与える^{24,30-32)}。

この T 細胞活性化が過剰にならないように、抑制して調整するメカニズムが CTLA-4 シグナルである。CD80/CD86 と CD28 の相互作用をトリガーとして、T 細胞内で *ctla-4* 遺伝子が発現誘導され、続いて CTLA-4 の膜表面への移行が起きる³³⁾。その後、CTLA-4 は CD80 および CD86 に、CD28 よりもはるかに高い親和性で結合して、T 細胞の活性化シグナル伝達を阻害する³⁴⁾。CTLA-4 はまた、trans-endocytosis によって CD80 と CD86 を APC 膜表面から失わせ、T 細胞プライミングおよび T 細胞活性化を阻害することが示されている³⁵⁾。Tregs 上には CTLA-4 が恒常的に発現しており、エフェクター T 細胞の活性を抑制する機能を担っていると考えられている^{36,37)}。

CTLA-4 阻害剤の臨床的な効果と副作用等については、本特集の内野順治らの総説に詳しく記載されているので、そちらを参照されたい。

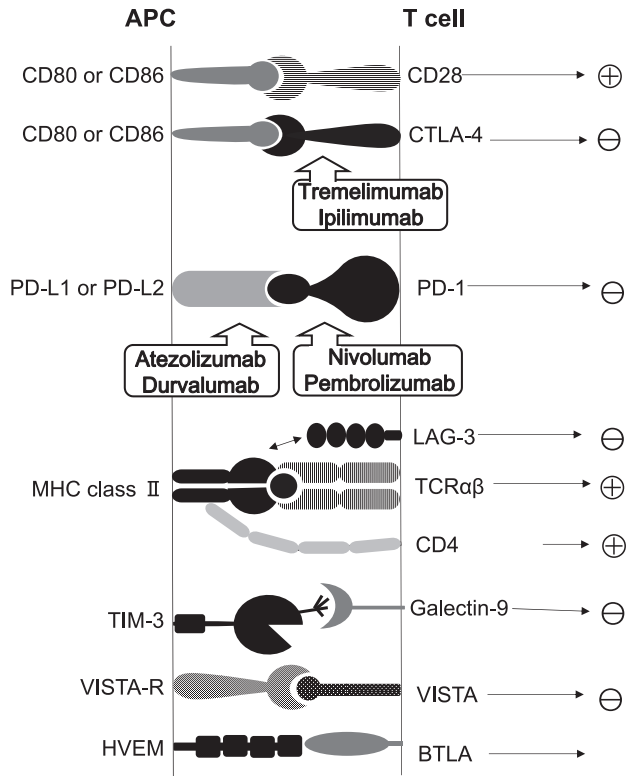


図3 T細胞による抗原認識とチェックポイント阻害剤
⊕：亢進 ⊖：抑制

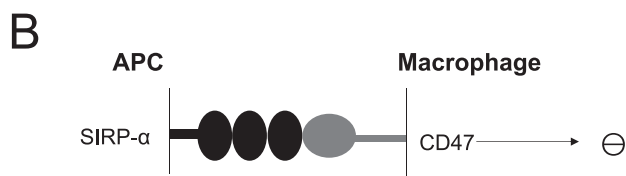
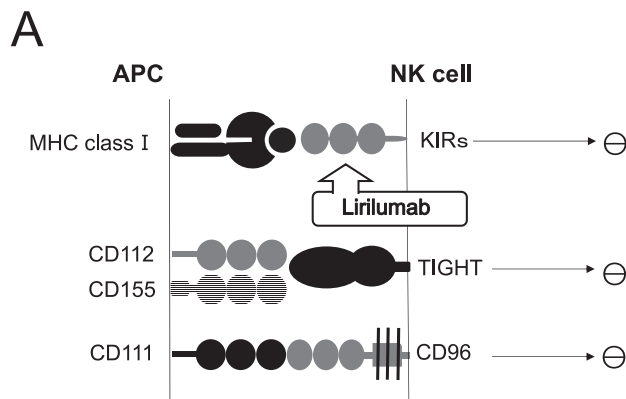


図4 NK細胞とマクロファージの活性に関わる免疫チェックポイント
⊕：亢進 ⊖：抑制

表1 2010年以降にFDAまたはEMAに承認された、悪性腫瘍の免疫治療薬⁵²⁾

薬	登録名	作用メカニズム	FDA承認年	適応症(進行癌)	EMA承認	適応症
Sipuleucel-T Ipilimumab	Provenge®	樹状細胞ワクチン	2010	前立腺癌	-	-
	Yervoy®	抗CTLA-4	2011 2014	黒色腫 黒色腫	2011	黒色腫
Nivolumab	Opdivo®	抗PD-1	2015	非小細胞肺癌 腎細胞癌	2015	メラノーマ 非小細胞肺癌 腎細胞癌
			2016	ホジキンリンパ腫 再発性転移性頭頸部扁平上皮癌 (ブレイクスルー療法指定)		
			2014	黒色腫		
Pembrolizumab	Keytruda®	抗PD-1	2015	非小細胞肺癌	2015	黒色腫
			2016	再発性転移性頭頸部扁平上皮癌		
Atezolizumab	Tecentriq®	抗PD-L1	2016	尿路上皮癌	-	-
Durvalumab	-	抗PD-L1	2016	尿路上皮癌 (ブレイクスルー療法指定)	-	-
Ipilimumab + Nivolumab	Yervoy®+ Opdivo®	抗CTLA-4 + 抗PD1	2015	黒色腫	2016	黒色腫
Blinatumumab	Blincyto®	抗CD3/CD19BiTE®	2014	B細胞急性リンパ白血病	2015	B細胞急性リンパ白血病
Talimogene laherparepvec (T-VEC)	Imlygic®	腫瘍崩壊ウイルス	2015	黒色腫	2015	黒色腫
-	-	NY-ESOを対象としたTCR療法	2016	滑膜肉腫 (ブレイクスルー療法指定)	-	-

② PD-1/PD-L1

CTLA-4が末梢リンパ組織においてT細胞活性化の初期をブロックするのは対照的に、PD-1 (programmed cell death-1) 経路は末梢組織や腫瘍微小環境での免疫応答後期において、エフェクターT細胞活性を阻害して免疫応答を調整している³⁸⁾³⁹⁾ (図1, 3)。

1992年にHonjoらによってクローニングされたPD-1は、活性化T細胞、B細胞およびNK細胞に発現しているレセプターであり、PD-L1 (programmed cell-death ligand 1) (別名 B7-H1, CD274) とPD-L2 (別名 B7-DC, CD273) は2000年と2001年にそれぞれPD-1リガンドとして同定された²⁷⁾。これらリガンドは、インターフェロン- γ 等によりAPCの膜表面上に発現誘導され²⁴⁾、これと相互作用したPD-1がホスファターゼ SHP2 を介するシグナルを伝達すると、T細胞の活性化に関与するシグナルが阻害される⁴⁰⁾。このメカニズムによって末梢組織におけるT細胞の過剰応答が制限されていると考えら

れる。このPD-1/PD-L1システムが、抗腫瘍免疫応答から腫瘍細胞がエスケープするメカニズムとなっている²⁷⁾。すなわち、腫瘍微小環境において、腫瘍細胞⁴¹⁾や骨髄細胞がPD-L1をしばしばアップレギュレートしており⁴²⁾、PD-L2も血液悪性腫瘍で強く発現亢進されている。これらのリガンドが、腫瘍特異的CTLに発現するPD-1と相互作用することで、上記のメカニズムを介したCTLの不活化をもたらしていると考えられている²⁷⁾。

PD-1/PD-L1阻害剤の臨床的な効果と副作用等の詳細についても、本特集の内野順治らの総説を参照されたい。

③他のチェックポイント阻害剤と抑制性受容体阻害剤

LAG-3 (lymphocyte activation gene-3, CD233) は、CD4に類似した細胞表面タンパク質であり、様々なリンパ球で発現する (図3)。T細胞とAPCの相互作用の際に、LAG-3がAPC膜表面のMHC分子と結合すると、T細胞活性化シ

グナルに対する阻害シグナルを伝達する⁴³。TIM3 (T-cell membrane protein 3) は、レクチン-9, HMGB1, ホスファチジルセリンおよび CEACAM-1 等のリガンドと結合することで、T細胞のエフェクター機能を阻害し、アポトーシスを誘導する。

TIM-3 (T-cell membrane protein 3) は、exhaustしたエフェクターT細胞の膜表面に発現し、T細胞のエフェクター機能を減衰させ、アポトーシスを誘導するレセプターである。TIM-3のリガンドとしては、ガレクチン-9, HMGB1, ホスファチジルセリン, CEACAM-1の4分子種が同定されている。大腸腺癌、メラノーマ等のマウスモデルにおいて、TIM-3を遮断すると抗腫瘍効果が得られ、PD-L1阻害と併用するとその効果がさらに高まることが報告されている²⁴。マウスではTIM3を欠損させても有害事象を示さなかったため、TIM3を遮断しても重篤な副作用が起こることなく、抗腫瘍活性を有する可能性があることが示唆される⁴⁴。

VISTA (V-domain Ig suppressor of T-cell activation)⁴⁵とBTLA (B- and T-lymphocyte attenuator)⁴⁶は、T細胞機能を抑制方向に調節するチェックポイントとして知られ、悪性腫瘍の治療に有益な標的分子として有望視されている。

より最近見つかったチェックポイント受容体に、TIGIT (T-cell immune-receptor with Ig and ITIM domains)とCD96がある。T細胞とNK細胞の膜表面に発現するTIGITは、APC膜上に発現するCD112およびCD155と高い親和性で結合することで、これらのリガンドとCD226 (T細胞とNK細胞の膜表面に発現するco-stimulatory分子)との相互作用を阻害し、CD226からの活性化シグナルを抑制する。CD96もまた、CD155と結合することで、CD226シグナルに抑制的に作用する。そこでTIGITあるいはCD96を阻害する抗体の応用が期待されている⁴⁷。

一方で、T細胞以外の免疫細胞を調節する抑制性レセプターも、近年注目を集めている(図4)。

KIRs (killer immunoglobulin-like receptors)

は、MHC分子をリガンドとする抑制性のNK細胞レセプターである。すなわちKIRsはヒトMHCクラスI分子との相互作用により、NK細胞に細胞傷害活性を阻害するシグナルを伝達するので⁴⁸、KIRを薬剤で遮断することによって、NK細胞はヒトMHC分子を認識せず細胞傷害活性を増強する。実際、抗KIRモノクローナル抗体、Lirilumabは、急性骨髄性白血病等に対する臨床試験で、有効性が報告されている⁴⁹。

単球、マクロファージおよび樹状細胞の膜表面に発現するSIRP- α (the signal regulatory protein- α , CD172a)も、腫瘍細胞が“Don't eat me”シグナルとして発現するCD47と相互作用することにより、これら自然免疫系細胞による腫瘍細胞の貪食と腫瘍抗原の提示を阻害する⁵⁰。抗SIRP α 抗体を用いてCD47/SIRP- α 軸を遮断にすると、マクロファージの貪食作用を高めることができると考えられ、現在検討が進められている⁵¹。

おわりに

免疫療法は、悪性腫瘍の治療を大きく変革しつつある。免疫チェックポイント阻害剤については、様々な分子を標的とした新たな薬剤の開発が、急速に進められている。一方で、既存の免疫療法に関して、異なる原理に基づくアプローチを組み合わせることによって相乗効果が得られるという根拠が得られている⁵²。今後は、免疫チェックポイント阻害療法が著効しない症例に対して、免疫チェックポイント阻害療法と既存の免疫療法の両者を、それぞれの免疫療法の本質を考慮して併用する治療法の実現が重要であろう。また、自己免疫をはじめとする有害事象を評価し、個人に合ったプロトコルを開発することが必要とされる。効果と有害事象を予測するためのバイオマーカーの確立のためにも、免疫学的な解析の重要性が益々増大するであろう。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Lesterhuis WJ, Haanen JB, Punt CJ. Cancer immunotherapy-revisited. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 591-600.
- 2) Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348: 69-74.
- 3) Lu YC, Robbins PF. Cancer immunotherapy targeting neoantigens. *Semin Immunol* 2016; 28: 22-27.
- 4) Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348: 62-68.
- 5) Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 299-308.
- 6) Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 269-281.
- 7) Ikeda H. T-cell adoptive immunotherapy using tumor-infiltrating T cells and genetically engineered TCR-T cells. *Int Immunol* 2016; 28: 349-353.
- 8) Scarfò I, Maus MV. Current approaches to increase CAR T cell potency in solid tumors: targeting the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 28.
- 9) Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *MAbs* 2017; 9: 167-181.
- 10) Asada H, Kishida T, Hirai H, Satoh E, Ohashi S, Takeuchi M, Kubo T, Kita M, Iwakura Y, Imanishi J, Mazda O. Significant antitumor effects obtained by autologous tumor cell vaccine engineered to secrete interleukin (IL)-12 and IL-18 by means of the EBV/lipoplex. *Mol Ther* 2002; 5: 609-616.
- 11) Soliman H, Mediavilla-Varela M, Antonia SJ. A GM-CSF and CD40L bystander vaccine is effective in a murine breast cancer model. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015; 7: 389-397.
- 12) Tarhini AA, Leng S, Moschos SJ, Yin Y, Sander C, Lin Y, Gooding WE, Kirkwood JM. Safety and immunogenicity of vaccination with MART-1 (26-35, 27L), gp100 (209-217, 210M), and tyrosinase (368-376, 370D) in adjuvant with PF-3512676 and GM-CSF in metastatic melanoma. *J Immunother* 2012; 35: 359-366.
- 13) Asada H, Kishida T, Hirai H, Shin-Ya M, Imanishi J, Takeuchi M, Mazda O. Combination vaccine of dendritic cells (DCs) and T cells effectively suppressed preestablished malignant melanoma in mice. *Cancer Lett* 2006; 240: 83-93.
- 14) Oshita C, Takikawa M, Kume A, Miyata H, Ashizawa T, Iizuka A, Kiyohara Y, Yoshikawa S, Tanosaki R, Yamazaki N, Yamamoto A, Takesako K, Yamaguchi K, Akiyama Y. Dendritic cell-based vaccination in metastatic melanoma patients: phase II clinical trial. *Oncol Rep* 2012; 28: 1131-1138.
- 15) Qin Z, Chen J, Zeng J, Niu L, Xie S, Wang X, Liang Y, Wu Z, Zhang M. Effect of NK cell immunotherapy on immune function in patients with hepatic carcinoma: A preliminary clinical study. *Cancer Biol Ther* 2017; 29: 1-8.
- 16) Matsui M, Kishida T, Nakano H, Yoshimoto K, Shin-Ya M, Shimada T, Nakai S, Imanishi J, Yoshimoto T, Hisa Y, Mazda O. Interleukin-27 activates natural killer cells and suppresses NK-resistant head and neck squamous cell carcinoma through inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer Res* 2009; 69: 2523-2530.
- 17) Yoshimoto K, Kishida T, Nakano H, Matsui M, Shin-Ya M, Shimada T, Nakai S, Imanishi J, Takeuchi M, Hisa Y, Mazda O. Interleukin-28B acts synergistically with cisplatin to suppress the growth of head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother* 2011; 34: 139-148.
- 18) Hasegawa U, Sawada S, Shimizu T, Kishida T, Otsuji E, Mazda O, Akiyoshi K. Raspberry-like assembly of cross-linked nanogels for protein delivery. *J Control Release* 2009; 140: 312-317.
- 19) Shimizu T, Kishida T, Hasegawa U, Ueda Y, Imanishi J, Yamagishi H, Akiyoshi K, Otsuji E, Mazda O. Nanogel DDS enables sustained release of IL-12 for tumor immunotherapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 330-335.
- 20) Kishida T, Asada H, Satoh E, Tanaka S, Shinya M, Hirai H, Iwai M, Tahara H, Imanishi J, Mazda O. In vivo electroporation-mediated transfer of interleukin-12 and interleukin-18 genes induces significant antitumor effects against melanoma in mice. *Gene Ther* 2001; 8: 1234-1240.

- 21) Kishida T, Asada H, Itokawa Y, Yasutomi K, Shin-Ya M, Gojo S, Cui FD, Ueda Y, Yamagishi H, Imanishi J, Mazda O. Electrochemo-gene therapy of cancer: intratumoral delivery of interleukin-12 gene and bleomycin synergistically induced therapeutic immunity and suppressed subcutaneous and metastatic melanomas in mice. *Mol Ther* 2003; 8: 738-745.
- 22) Zhang L, Morgan RA, Beane JD, Zheng Z, Dudley ME, Kassim SH, Nahvi AV, Ngo LT, Sherry RM, Phan GQ, Hughes MS, Kammula US, Feldman SA, Toomey MA, Kerkar SP, Restifo NP, Yang JC, Rosenberg SA. Tumor-infiltrating lymphocytes genetically engineered with an inducible gene encoding interleukin-12 for the immunotherapy of metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2278-2288.
- 23) Tada H, Kishida T, Fujiwara H, Kosuga T, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Ichikawa D, Okamoto K, Otsuji E, Mazda O. Reprogrammed chondrocytes engineered to produce IL-12 provide novel ex vivo immune-gene therapy for cancer. *Immunotherapy* 2017; 9: 239-248.
- 24) Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 273-290.
- 25) Khalil DN, Budhu S, Gasmı B, Zappasodi R, Hirschhorn-Cymerman D, Plitt T, De Henau O, Zamarin D, Holmgaard RB, Murphy JT, Wolchok JD, Merghoub T. The new era of cancer immunotherapy: manipulating T-cell activity to overcome malignancy. *Adv Cancer Res* 2015; 128: 1-68.
- 26) Molckovsky A, Siu LL. First-in-class, first-in-human phase I results of targeted agents: highlights of the 2008 American society of clinical oncology meeting. *J Hematol Oncol* 2008; 1: 20.
- 27) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264.
- 28) Motz GT, Coukos G. Deciphering and reversing tumor immune suppression. *Immunity* 2013; 39: 61-73.
- 29) Sweis RF, Luke JJ. Mechanistic and pharmacologic insights on immune checkpoint inhibitors. *Pharmacol Res* 2017; 120: 1-9.
- 30) Hathcock KS, Laszlo G, Dickler HB, Bradshaw J, Linsley P, Hodes RJ. Identification of an alternative CTLA-4 ligand costimulatory for T cell activation. *Science* 1993; 262: 905-907.
- 31) Freeman GJ, Gribben JG, Boussiotis VA, Ng JW, Restivo VA Jr, Lombard LA, Gray GS, Nadler LM. Cloning of B7-2: a CTLA-4 counter-receptor that costimulates human T cell proliferation. *Science* 1993; 262: 909-911.
- 32) Azuma M, Ito D, Yagita H, Okumura K, Phillips JH, Lanier LL, Somoza C. B70 antigen is a second ligand for CTLA-4 and CD28. *Nature* 1993; 366: 76-79.
- 33) Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61.
- 34) Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* 1995; 182: 459-465.
- 35) Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, Baker J, Jeffery LE, Kaur S, Briggs Z, Hou TZ, Futter CE, Anderson G, Walker LS, Sansom DM. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science* 2011; 332: 600-603.
- 36) Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, Nomura T, Sakaguchi S. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008; 322: 271-275.
- 37) Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med* 2009; 206: 1717-1725.
- 38) Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 515-548.
- 39) Iwai Y, Hamanishi J, Chamoto K, Honjo T. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *J Biomed Sci* 2017; 24: 26.
- 40) Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034.
- 41) 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.
- 42) Curiel TJ, Wei S, Dong H, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, Krzysiek R, Knutson KL, Daniel B,

- Zimmermann MC, David O, Burow M, Gordon A, Dhurandhar N, Myers L, Berggren R, Hemminki A, Alvarez RD, Emilie D, Curiel DT, Chen L, Zou W. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med* 2003; 9: 562-567.
- 43) Huang CT, Workman CJ, Flies D, Pan X, Marson AL, Zhou G, Hipkiss EL, Ravi S, Kowalski J, Levitsky HI, Powell JD, Pardoll DM, Drake CG, Vignali DA. Role of LAG-3 in regulatory T cells. *Immunity* 2004; 21: 503-513.
- 44) Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, Yu X, Huseni M, Yang Y, Park S, Javinal V, Chiu H, Irving B, Eaton DL, Grogan JL. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8 (+) T cell effector function. *Cancer Cell* 2014; 26: 923-937.
- 45) Lines JL, Pantazi E, Mak J, Sempere LF, Wang L, O'Connell S, Ceeraz S, Suriawinata AA, Yan S, Ernstoff MS, Noelle R. VISTA is an immune checkpoint molecule for human T cells. *Cancer Res* 2014; 74: 1924-1932.
- 46) Derré L, Rivals JP, Jandus C, Pastor S, Rimoldi D, Romero P, Michielin O, Olive D, Speiser DE. BTLA mediates inhibition of human tumor-specific CD8+ T cells that can be partially reversed by vaccination. *J Clin Invest* 2010; 120: 157-167.
- 47) Dougall WC, Kurtulus S, Smyth MJ, Anderson AC. TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2017; 276: 112-120.
- 48) Vivier E, Ugolini S, Blaise D, Chabannon C, Brossay L. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 239-252.
- 49) Rezvani K, Rouce RH. The application of natural killer cell immunotherapy for the treatment of cancer. *Front Immunol* 2015; 6: 578.
- 50) McCracken MN, Cha AC, Weissman IL. Molecular pathways: activating T cells after cancer cell phagocytosis from blockade of CD47 "Don't Eat Me" signals. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3597-3601.
- 51) Yanagita T, Murata Y, Tanaka D, Motegi SI, Arai E, Daniwijaya EW, Hazama D, Washio K, Saito Y, Kotani T, Ohnishi H, Oldenborg PA, Garcia NV, Miyasaka M, Ishikawa O, Kanai Y, Komori T, Matozaki T. Anti-SIRP α antibodies as a potential new tool for cancer immunotherapy. *JCI Insight* 2017; 2: e89140.
- 52) Martin-Liberal J, Ochoa de Olza M, Hierro C, Gros A, Rodon J, Tabernero J. The expanding role of immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2017; 54: 74-86.

著者プロフィール



渡邊 映理 Eri Watanabe

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科免疫学・助教

略 歴：2000年3月 明治大学農学部農学科卒業

2002年3月 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻修士課程 修了
修士 (Master of Public Health, 京都大学) 取得

2005年11月 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻博士課程 修了
博士 (社会健康医学, 京都大学) 取得

2006年4月 京都府立医科大学医学部微生物学・大学院医学研究科感染免疫
病態制御学 助手

2007年4月 京都府立医科大学医学部・大学院医学研究科免疫・微生物学
助教

2011年4月～現職

専門分野：免疫学, 精神神経免疫学, 健康医学

- 主な業績：1. Watanabe E, Kuchta K, Kimura M, Rauwald HW, Kamei T, Imanishi J. Effects of Bergamot (*Citrus bergamia* (Risso) Wright & Arn.) Essential Oil Aromatherapy on Mood States, Parasympathetic Nervous System Activity, and Salivary Cortisol Levels in 41 Healthy Females. *Forsch Komplementmed* 2015; 22: 43-49.
2. Watanabe E, Kuchta K, Rauwald HW, Kamei T, Imanishi J. Mood enhancement by bergamot (*Citrus bergamia* (Risso) Wright & Arn.) volatile oil vapor with regards to personality and lifestyle related changes in salivary cortisol levels. *Planta Medica* 2013; 79: 1276.
3. Watanabe E, Kuchta K, Rauwald HW, Kamei T, Imanishi J. On the fatigue reducing effects of Japanese green tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) from Uji. *Planta Medica* 2013; 79: 1254.
4. Watanabe E, Kuchta K, Rauwald HW, Kamei T, Imanishi J. Traditional Japanese "Maccha" type green tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) from Uji for metabolic syndrome therapy An open-label clinical trial. *Planta Medica* 2013; 79: 1223.