

特集

がん免疫療法の展開と展望

赤塚 美樹*

内容紹介

がんに対する免疫療法は免疫チェックポイント阻害薬の登場で大きく変化した。しかし周知のように、効果は一部の患者に限られており、有効な対象を見出すためのバイオマーカーの探索とともに、耐性機序解明や併用療法の研究が現在精力的に成されている。さらに次世代シーケンサーの登場や抗原エピトープ予測アルゴリズムの進歩により、ネオ抗原を標的としたがんの個別化医療も視野に入ってきた。また対象は限定されるものの、遺伝子改変 T 細胞を用いた養子免疫細胞治療も 2019 年に初めて国内で承認された。

本稿では新たな技術や治療法の紹介とともに、今後の展開について考察する。

はじめに

1891 年に Coley が、腫瘍に丹毒菌を注射すると腫瘍が退縮する現象を観察し、炎症や免疫が、がんの治療に応用しうることを初めて報告した¹⁾。1967 年には、自己の細胞が変異したがん細胞も異物と同様に排除し生体を防御するという「がん免疫監視説」が Burnet により提唱²⁾され、この免疫からがん細胞が逃避する

ように進化する過程を Schreiber らが「がん免疫編集説」³⁾としてまとめた。すなわち、遺伝子変異の結果として免疫原性が高くなった変異細胞は免疫系から攻撃を受けて排除されている(排除相)が、免疫原性の低いがん細胞が選択されることで排除を免れ生存(平衡相)するようになり、やがて免疫抑制機構を獲得して宿主の免疫監視から逃避し増殖(逃避相)することで、進行してがんとして発症する。この排除相の過程は 2013 年に Chen ら⁴⁾によって「がん免疫サイクル」として提唱された(図 1)。

がん細胞の排除は複数のステップからなり、またこのサイクルが 1 周することで終了するわけではなく、がん細胞が傷害される過程で露出した抗原が、新たながん抗原(エピトープスプレディングと呼ばれる)として次のサイクルを回しながら、より多くのがん細胞を排除する。このステップのどこにおいても、がん細胞は免疫抑制機構獲得の標的となり得るし、多くの場合、複数のステップに傷害が認められる。これが最新の免疫療法をもってしても奏効率が 30% を超えられない原因のひとつであり、複合免疫療法の開発や免疫療法が、有効な患者集団を特定する新たなバイオマーカーとして求められている理由でもあると言える。

本稿ではこれらの背景をふまえ、開発が進む新たな免疫療法の現状および今後の展望について述べてみたい。

— Key words —

遺伝子改変 T 細胞, 腫瘍遺伝子変異量, ネオアンチゲン, CAR-T 細胞

*Yoshiki Akatsuka : 名古屋大学大学院医学系研究科・分子細胞免疫学

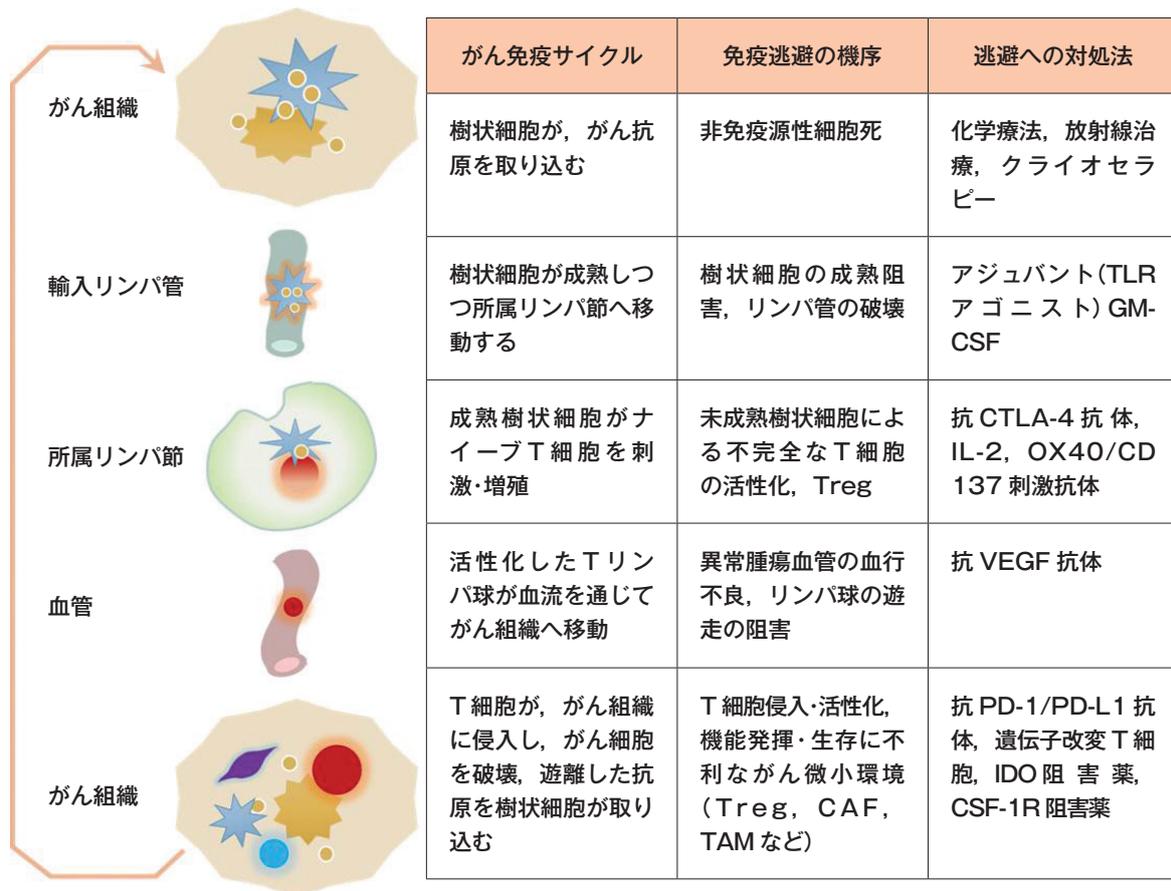


図1 がん免疫サイクルと免疫逃避に対する対処法

がん細胞から遊離した抗原が、マクロファージや未熟樹状細胞に取り込まれた後、成熟し、所属リンパ節で抗原特異的な T 細胞受容体をもつナイーブ T 細胞をプライミングし、増殖を促す。活性化した T 細胞は血流に入り、がん組織中へ遊走し、がん細胞を傷害する。そこでがん抗原の遊離が起こり、さらに新しいがん抗原に対する免疫反応が誘導される。がんは以上の各ステップを抑制・阻害し、免疫逃避を図る。

TLR : toll-like receptor, GM-CSF : granulocyte macrophage colony stimulating factor, CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CD137 : tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, VEGF : vascular endothelial growth factor, Treg : regulatory T-cell, CAF : cancer-associated fibroblast, TAM : tumor-associated macrophage, PD-1 : programmed cell death-1, PD-L1 : PD-1 ligand, IDO : indoleamine 2,3-dioxygenase, CSF-1R : colony stimulating factor-1 receptor, OX40 : known as CD134 or tumor necrosis factor receptor superfamily member 4

(文献4より筆者作成)

I. 各種免疫療法薬について

1. 免疫チェックポイント阻害薬

世界で最初に臨床の場に登場した免疫チェックポイント阻害薬(Immune checkpoint Inhibitor : ICI)は、2011年に承認された抗 CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein⁴)抗体のイピリムマブであった。国内では2014年に承認された抗 PD-1 (programmed death-1)抗体であるニボルマブに遅れ、2015年に承認となった。その後、ペムブロリズマブ(抗 PD-1 抗体)が承認され、適応がん種も徐々に追加されているのは周知のとおりである。ただし2種類の抗 PD-1 抗体について、2019年9月時点で病期を問わないのはメラ

ノーマのみで、その他のがん種は再発や根治切除不能時などが適応であり、first line は承認されていない。大いに期待された ICI であったが、全体の有効性は20~30%と決して高くはなく、このため効果が期待できる患者集団を特定すべくバイオマーカーの検索が続けられている。

このうち PD-L1 は PD-1 のリガンドということで開発当初から注目されたが、抗体製剤ごとになんがん組織の評価に用いる抗体が異なっており、臨床試験間での比較が困難という問題があった。そこで肺がんについて国際共同比較が行われた結果、腫瘍の染色性は類似していたが、浸潤する免疫細胞の染色性は異なり、またカットオフ値の設定によって抗体間で評価が異なっ

いた⁵⁾。むしろさらに大きな問題は、腫瘍の採取時期、原発巣と転移巣、同じ腫瘍内部ですら PD-L1 の発現が異なる^{6,7)}ことで、正確な判定には検体採取のタイミングや複数箇所採取も考慮する必要がある。こうした腫瘍内もしくは原発巣と転移巣との形質の多様性は tumor heterogeneity⁸⁾と呼ばれ、治療抵抗性の獲得や再発に大きくかかわっている。

ところで米国では、ニボルマブとペムブロリズマブの適応疾患として、組織型を超えて13種類のがん化学療法後に増悪した進行・再発、ないしは他に治療法のない MSI (microsatellite instability: マイクロサテライト不安定性) -high がんが承認された(本稿執筆時点では、国内ではペムブロリズマブのみが MSI-high がんに承認)。複数のペムブロリズマブの臨床試験のまとめによると、15種類のがん化学療法後の合計149患者における全奏効割合は39.6%と高率であった⁹⁾。実際、PD-L1は MSI-high がんでは高発現するとの報告¹⁰⁾があり、高い有効性を裏づけている。MSI-high がんはミスマッチ修復機能に欠損があり、多くの体細胞遺伝子変異をもっているため、これがエクソンに存在する場合、翻訳されるタンパク質のアミノ酸置換が起こると、がん細胞にだけ存在する新たな抗原(ネオアンチゲン)となって、多くのがん特異的なエフェクターT細胞を誘導できると考えられている。なおネオアンチゲンの詳細については後述する。

免疫療法は、完全切除後などの腫瘍量がきわめて少ない時期(アジュバント療法)、あるいは初発時の術前(ネオアジュバント療法)や治療初期から併用した場合のほうがより効果が期待できるのではないかという至極当然の考えがあった。ネオアンチゲン数が多く、もともとICIの効果が高いがんであるⅢ期のメラノーマ患者に対して、手術前後に各2コースのイピリムマブとニボルマブ併用ネオアジュバント療法と、術後4コースのアジュバント療法が各10症例で比較された。前者の評価可能9例中7例(78%)において病理学的奏効を認め、その7例は観察期間中央値25.6カ月時点で再発はなかったが¹¹⁾、後者では観察期間中に4例の進行を認めた(症例が少なく有意差なし)¹¹⁾。

また、未治療の進行期非小細胞肺がんでPD-L1の発現が50%以上の症例においては、適用可能なキナーゼ阻害薬のある遺伝子変異がない場合はペムブロリズマブ単剤投与で全生存率・無増悪生存率ともに有意差をもって優っており¹²⁾、すでに「肺癌診療ガイドライン2017年版」で推奨されている。さらに切除可能な未治療非小細胞肺がんにおけるネオアジュバント療法のパ

イロット研究では、9例にニボルマブが投与され、20個の切除標本において45%の病理学的奏効が得られたほか、副作用は許容範囲内で、手術遅延はなかったと報告¹³⁾された。一次治療における化学療法とICIの併用については、進行期小細胞肺がんに対してカルボプラチンと、エトポシドにPD-L1抗体であるアテゾリズマブを組み合わせた場合に、全生存期間と無増悪生存期間が有意に延長したと報告¹⁴⁾されている。

これ以外にも、ICIと化学療法を組み込むような複数の臨床試験がさまざまながん種において実施中であり、その結果が待たれる。上述した内容には国内未承認の投与法が含まれているが、治療早期でのICI投与で有効例が増える可能性がある。

(註) 2020年10月時点で、非小細胞肺がん、胃がんなどに対する化学療法併用での抗PD-1抗体の一次治療が、薬事承認に向けて申請中である。

しかし他方で、ICIにより免疫原性の高いネオアンチゲンの消失が起こった結果、ICI不応性の再発をきたすことが報告¹⁵⁾されており、ICIによる免疫編集で耐性クローンが出現しうることに留意が必要である。

最後に、PD-1/PD-L1抗体治療後の10%前後の患者で急速な病勢進行が認められることが知られていたが、腫瘍細胞のPD-L1陽性の程度とは関連が認められず、原因は不明であった¹⁶⁾。西川らのグループは、同様の急速な病勢進行が認められた胃がん患者の腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)を解析し、そのような症例ではFoxP3^{high}CD45RA⁻CD4⁺T細胞(エフェクター制御性T細胞に相当)上にPD-1が発現しており、これがPD-1抗体で阻害された結果、エフェクター制御性T細胞が逆に活性化され、抗腫瘍免疫の抑制に至る機序を示した。ICI治療はときに重篤な免疫関連有害事象を伴うが、それ以外にこのような負の側面の存在も理解しておく必要がある。

2. 免疫細胞療法

免疫細胞療法には、能動免疫を強化する樹状細胞ワクチンのような手法と、受動免疫療法として体外で拡大培養したNK細胞やT細胞を用いる養子細胞免疫療法がある。さらに後者には、サイトカイン等で活性化しただけの抗原非特異的細胞療法、がん抗原に特異的に反応するT細胞を含むTIL療法、既知の抗原特異性をもつ受容体を人工的に導入した遺伝子改変T細胞療法などがある。特に遺伝子改変T細胞療法(図2)は、抗原受容体以外にもさまざまな遺伝子を組み

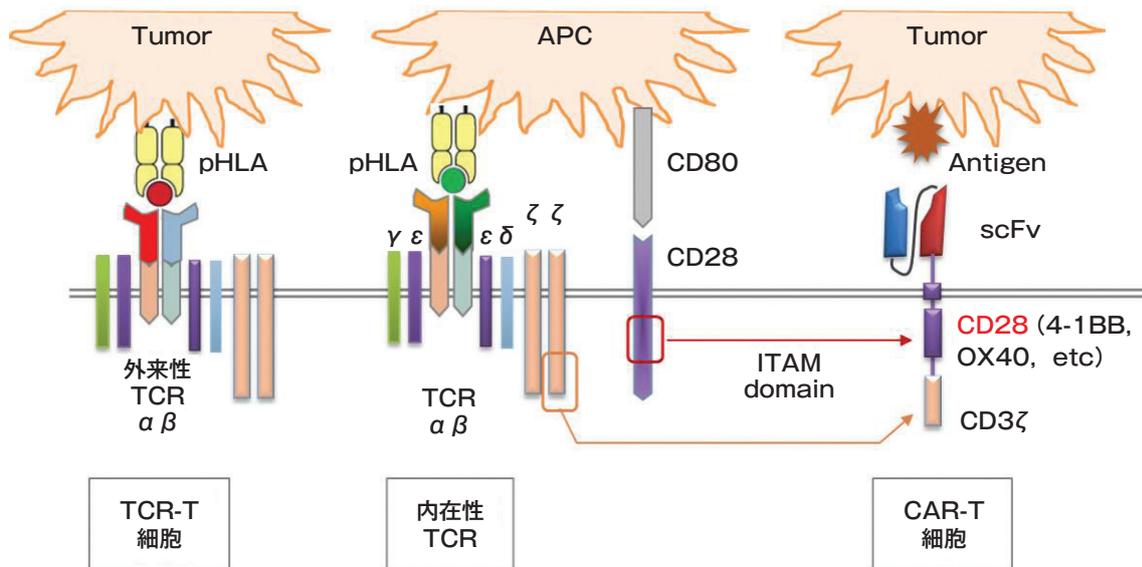


図2 遺伝子改変 T 細胞の構造

T 細胞がもともと発現する T 細胞受容体(T-cell receptor: TCR)コンプレックスの構造と、TCR 遺伝子改変 T 細胞(左端)およびキメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor: CAR)遺伝子改変 T 細胞(右端)の構造を示す。TCR-T 細胞は、導入した TCR も内在する CD3 分子群(γ , δ , ϵ , ζ 鎖)を利用して TCR コンプレックスを作る。CAR の細胞外ドメインは抗体の軽鎖と重鎖をタンデムにつないだ構造(single chain variable fragment: scFv)をしており、細胞内ドメインは T 細胞へシグナル伝達をするために、CD3 ζ 鎖の一部と副刺激分子 CD28 の ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)の一部を使っている。CD28 以外に 4-1BB (CD137)や OX40 の一部を使うこともある。TCR は HLA 分子に提示された抗原(pHLA)を認識するが、CAR は HLA に拘束されず、直接細胞表面上の抗原分子を認識する。

込んで機能の強化を図ることができる特長がある¹⁷⁾。

(1) Chimeric antigen receptor 遺伝子改変 T 細胞療法(CAR-T 細胞療法)

2019年3月に国内で最初の CAR-T 細胞が承認され、注目を集めたのは記憶に新しい。CAR-T 細胞の多くは抗体構造を抗原受容体とし、細胞内には T 細胞の副刺激分子である CD28 もしくは CD137 と、T 細胞受容体構成分子である CD3 ζ のシグナルドメインを組み合わせた構造をもつため、活性化後は T 細胞が細胞傷害活性と同時に、増殖やメモリー細胞化などの機能を発揮する。抗体は反復投与を要するが、CAR-T 細胞は体内で増殖できるため単回投与で十分なことが多く、また抗原発現量の少ない腫瘍細胞にも効果が期待できる¹⁸⁾ことが大きな特長である。

今回承認されたチサゲンレクロイセルの適応疾患は、再発または難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、および再発または難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫である。承認の根拠となった2つの国際第 II 相試験^{19, 20)}のうち、急性リンパ芽球性白血病に対する報告によると、参加した92例のうち75例が実際に CAR-T 細胞の投与に至った(うち8例は寛解後にさらに同種造血細胞移植を受けた)が、その後3カ月以内の完全奏効率は81%、12

カ月時点での無イベント生存率および全生存率はそれぞれ50%、76%で、再発は22例(36%、うち15例では残存白血病細胞から CD19 抗原が消失)であった¹⁹⁾。他方、グレード3以上の有害事象は73%、サイトカイン放出症候群は77%、神経毒性は40%であった¹⁹⁾。

一般的に、再発または難治性の急性リンパ芽球性白血病の予後はきわめて不良であり、12カ月時点での50%の無イベント生存率には目を見張るものがある。ただし、サイトカイン放出症候群を中心とした重篤な合併症の割合が高く、全身管理がきわめて重要であり、また治療後の効果不良や再発(40%)の原因の多くが CD19 抗原の喪失にあることは、将来的には複数の抗原を同時に標的にする必要があることを示唆している。

同様の急性リンパ芽球性白血病患者53例を対象とし、CD19 CAR-T 療法後に長期寛解を維持する45症例がもつバイオマーカーが解析されている²¹⁾。治療後にフローサイトメトリー法で残存白血病が陰性化した症例の無イベント生存中央値は7.6カ月、陰性化しなかった症例では0.8カ月で、再発は22例(49%)であった。CAR-T 細胞治療後にさらに同種造血細胞移植を受けた症例(18例)のハザード比は0.39であり、CAR-T 細胞療法単独では長期寛解を維持するには不十分である可能性が示された。

CD19に加えて、同じくB細胞抗原であるCD22に対するCARも搭載されたdual CAR-T細胞や、その他さまざまな改良が加えられており、今後再発率は低下していく可能性もあるが、CAR-T細胞治療後に少なからず同種造血幹細胞移植が引き続き行われていることを考慮すると、CAR-T細胞療法は同種造血幹細胞移植の機会さえなかった症例に、その機会を与えている(ブリッジング)ことは事実である。

誌面の都合で詳細は割愛するが、B細胞性腫瘍以外に、米国食品医薬品局(FDA)がオーファンドラッグ指定をしたCAR-T細胞療法には、再発または難治性多発性骨髄腫を対象としたものがあり、B細胞成熟抗原(B-cell maturation antigen: BCMA)を標的としている。開発が進んでいるもののひとつがbb2121で、33例を対象とした第I相試験において、客観的奏効率は85%、うち15例(45%)が完全奏効に達したが、6例(40%)は再発、無増悪生存期間の中央値は11.8カ月と報告されている²²⁾。

上述したがん種以外に対し、近い将来承認が見込まれるCAR-T細胞は、まだない状況にある。強力な抗腫瘍作用ゆえ、症例数が圧倒的に多い固形がんへの開発が期待される場所である。しかし、がん抗原の多くは自己抗原の過剰発現であり、それを標的とした場合、CAR-T細胞が正常細胞も傷害(On-target効果)するリスクが高い。またICIの項で述べたように、血液がんのようなliquid cancerに比べ、固形がんの場合はがん微小環境がきわめて免疫抑制的であるため、期待された効果が出ない場合が多く、サイトカインや抗体遺伝子を搭載した腫瘍溶解性ウイルス^{23,24)}などとの併用療法、がん微小環境に抵抗性を示す遺伝子改変を施したCAR-T細胞^{25,26)}などが開発されつつある。

(2) T-cell receptor (TCR) 遺伝子改変 T細胞療法 (TCR-T細胞療法)

2006年にRosenbergのグループが、メラノーマのTILより分離したT細胞クローンから得たMART-1抗原反応性TCR遺伝子を導入した患者T細胞を用いて養子免疫療法を行い、30%の全奏効率を報告した²⁷⁾。さまざまながん細胞がcancer-testis (CT)抗原と呼ばれる複数の抗原遺伝子を異所性発現しているが、その中に現在注目を浴びているNY-ESO-1と呼ばれるがん関連抗原がある²⁸⁾。国内外で、このNY-ESO-1由来ペプチドを認識するTCRを用いたTCR-T細胞療法の臨床試験が行われている^{28,29)}。NY-ESO-1を発現する腫瘍を有する患者の頻度は10~50%とされるが、滑膜細胞肉腫は80%と非常に高く³⁰⁾、症例数はきわめ

て少ないものの、TCR-T細胞療法のよい治療対象となった。奏効率および3年全生存率はそれぞれ60%、38%と高い³¹⁾が、滑膜細胞肉腫で奏効率が高い理由(HLA抗原ロスの頻度、がん微小環境の免疫抑制性など)については十分解明されていない。

MART-1やNY-ESO-1以外では、gp100(メラノーマ)、p53(さまざまながん種)、MAGE-A3(メラノーマ、食道がんなど)、CEA(大腸がん)、WT-1(白血病、骨髄異形成症候群)などがTCR-T細胞療法の標的抗原として検討されている。

TCR-T細胞療法時の留意点として、CAR-T細胞療法と同じようなサイトカイン放出症候群が起り得るほか、遺伝子導入したTCR α 鎖・ β 鎖と、T細胞に内在するTCR α 鎖・ β 鎖との相互作用による新たな抗原特異性の獲得や、導入TCRの発現不良などがあり、これを克服するためにさまざまな工夫が成されている。各技術の詳細は述べないが、根本的な解決法として、がんペプチドを提示するHLA分子を認識するような抗体を作成し、CAR-T細胞として治療する試みが、三重大学のグループで開発されている³²⁾。

(3) 腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法

TIL療法の歴史は長く、TCR-T細胞療法が開発されてからはそれに取って代わられた印象もあるが、クローン化したTCRで単一の抗原を標的とする場合のリスク、すなわちその抗原が喪失してしまえば無効になるリスクは、CAR-T細胞療法とも共通する大きな問題である。その点、ポリクローナルな集団であるTILは、HLA発現喪失による免疫逃避でがん抗原が一括して消失するような事態が発生しない限り、効果が期待できるはずである。ただし、TILはどのがん種でも効率よく誘導できるわけではなく、ほとんどの成功例はメラノーマであった³³⁾。これは腫瘍内の遺伝子変異量(tumor mutation burden: TMB)が全がん種の中で一番多く³⁴⁾、それによりHLAで提示されるネオアンチゲン量が多いことが影響していると考えられている。しかし、次にTMBが多い非小細胞性肺がんは、抗PD-1/PD-L1抗体などのICIが有効ながん種であるが、TILの誘導は困難である。これには上皮系のがんでは免疫抑制的な間質が発達していることなど、さまざまな原因が指摘されている³³⁾。抗原性が強いがんという観点では、ヒトパピローマウイルスやEB(Epstein-Barr)ウイルスが関与するがん、また上述のMSI-highのがんなどはTILが誘導されやすい。

いずれにしても、これまでTIL中にどのようながん特異的T細胞が含まれているか評価困難なことが

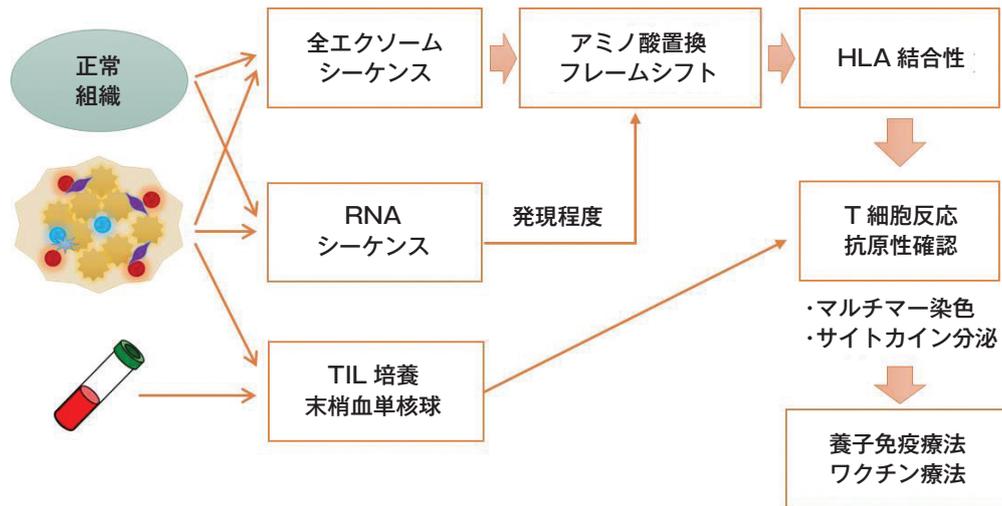


図3 ネオアンチゲンの同定方法と治療応用

まず、腫瘍組織および対照正常組織から DNA や RNA を抽出する。DNA を用いてエクソンをコードする領域について遺伝子変異(塩基置換によるアミノ酸置換、欠失や挿入に伴う翻訳の読み枠の変化)を検討する。すべてのエクソンが蛋白に翻訳されているとは限らないため、RNA シーケンスを併用して、実際に腫瘍で発現している遺伝子にフォーカスする。アミノ酸置換部分を含んだ8~15アミノ酸のペプチドが、患者のもつ HLA 分子に一定の親和性以上で結合するかスクリーニングし、ネオアンチゲン候補ペプチドができる。ただ、コンピュータ上の推測はデータベースの量により確度が異なるため、実際は候補の一部しか細胞上の HLA に結合していないか、あるいは免疫原性に乏しく T 細胞に認識されない。このため患者の腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)や末梢血リンパ球と候補ペプチドを反応させ、サイトカイン分泌を測定するか、ペプチドを組み込んだ HLA マルチマー試薬を蛍光標識して、フローサイトメトリーで蛍光染色される細胞群の程度を検討し、バリデーションを行う。以上で反応性 T 細胞が同定できれば、そのペプチド配列をワクチンに使うか、T 細胞から TCR 遺伝子を分離して、遺伝子改変 TCR-T 細胞として養子細胞免疫療法に用いる。

問題であったが、次世代シーケンス技術や付随するネオアンチゲン発掘技術・検出試薬作成技術の発達が進んで、次に述べるような新たな TIL 療法やワクチン、遺伝子改変 T 細胞療法が開発されつつある。

3. ネオアンチゲンを標的とした免疫療法

まずネオアンチゲンの同定方法について述べる(図3)。最初に腫瘍試料について全エクソームシーケンスを行い、アミノ酸置換をきたすようなエクソン領域の変異部位を同定する。さらに RNA シーケンスを行って、実際にその変異部位をもつ遺伝子が発現しているか確認できれば、さらに絞り込みができる。次いで、この変異部位を含む前後のアミノ酸配列が、患者のもつ HLA に良好な親和性で結合し提示されうるかをアルゴリズムで解析し、エピトープペプチドを推測する。ここで推測された候補ペプチドはコンピュータ上の解析結果に過ぎないため、引き続き該当患者の T 細胞(TIL 由来もしくは末梢血由来)への反応性を確認する必要がある。

具体的には、分離した T 細胞に候補ペプチドを添加してインターフェロン γ などのサイトカイン産生能を見るか、あるいは生化学手法で候補ペプチドを

HLA 分子に組み込んだ試薬を候補ペプチドの数に応じて個別に準備し、この試薬が結合する T 細胞が存在するか、その場合は何%程度かを検討する。免疫原性の確認がとれれば、ネオアンチゲンペプチドを用いたワクチン療法や、反応性 T 細胞の TCR 遺伝子を用いた TCR-T 細胞療法への展開が考えられる³⁵⁾。

しかし、多くのネオアンチゲンは各患者のがんにユニークなもので、症例間に共通して存在する抗原はほとんど存在しないため、ペプチドや試薬はオーダーメイドとなり、解析に必要な時間やコストがきわめて高額になることは想像に難くない。

Rammensee らのグループ³⁶⁾は、マルチオミックスを駆使して16例の肝細胞がん試料を解析し、平均5,188個のアミノ酸置換を伴う遺伝子変異を特定した。その中で、各患者の HLA 分子に結合しうるアミノ酸配列を前後に有するものが244個(4.7%)、実際に mRNA 発現が確認できたものが118個(2.3%)、蛋白レベルで発現が確認できたものが23個(0.4%)であったが、細胞膜上の HLA に結合していたことが確認できたものはひとつもなかったと報告した。同グループはメラノーマについても同様の解析を行ったが、平均12,250

個のアミノ酸置換を伴う遺伝子変異のうち、実際にHLAに結合していたものは3個(0.02%)であった³⁶⁾。

最近ではイスラエルのSamuelsらのグループ³⁷⁾が、メラノーマの解析において候補ペプチドの免疫原性の検証時にTILを用いたほか、ネオアンチゲンのみならず、がんで過剰発現する腫瘍関連抗原(tumor-associated antigen:TAA)も同時に解析し、それぞれの腫瘍免疫における意義を検討した。7例のメラノーマから得られた16個の腫瘍上に発現しているHLA分子からペプチドを剥離して質量分析法で解析したところ、HLAクラスI分子、クラスII分子からそれぞれ30,496種類、19,932種類のペプチドが同定され、そのうち511種類、641種類が変異のないTAAで、ネオアンチゲンは合計でわずか5種類であった。さらに5種類中、実際にTILと反応したネオアンチゲンは3種類のみで、うちひとつは次世代シーケンサーデータからHLA分子に結合しうると予測されていた。また、TAAは117種類の異なった蛋白質由来であった³⁷⁾。逆に次世代シーケンサーデータから予測された一部のネオアンチゲンに対するT細胞がTIL中に検出されており、これはがん細胞がこれらのペプチドをHLA分子に提示させない機構を獲得した結果として、HLA結合ペプチドの中に検出されなかったと推測した³⁷⁾。また、TILはHLA分子に結合していた一部のTAAへの反応性も示し、TILはネオアンチゲンおよびTAA双方に反応するT細胞を含んでいることが示されたが、抗腫瘍活性はネオアンチゲン反応性T細胞を含むTILのほうが高い傾向にあった³⁷⁾。

以上の所見は、ネオアンチゲンを標的とした個別化治療のほうが高い抗腫瘍効果を期待できるが、TAAに対する反応も確実に抗腫瘍活性に寄与していることを示唆している。さらなる技術革新で、ネオアンチゲン特異的T細胞の濃縮や拡大培養が迅速に、かつリーズナブルな価格でできるようになれば、固形がんの治療に大きな変革をもたらされるであろう。他方、TAAは患者間で共通する抗原となりうるため、そのTAAが発現しているがんであれば、短時間でTCR-T細胞等の形で提供できるoff-the-shelfの治療法となるであろう。

4. 併用療法について

以上、さまざまな新しい治療のモダリティを述べてきたが、すでに単一の治療による限界が見えはじめたものもあり、多くの併用療法が検討されている。以下に述べるものは単独・単剤としても開発されているが、相乗効果が期待できるとして併用試験も多く実施され

ている。本項では代表的なものを簡潔に述べる。

(1) PD-1/PD-L1/CTLA-4 以外のICI

リガンドの結合により抑制的なシグナルを誘導するT細胞側での免疫チェックポイント分子には、PD-1、CTLA-4以外に、LAG-3 (lymphocyte activation gene 3, CD223), TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, CD366), TIGIT (T cell Ig and ITIM domain, CD134), VISTA (V-domain Ig suppressor of T cell activation)などがあるが、これら分子に対する阻害抗体の開発は、国内外で概ね第I~II相までの進捗となっている。この中で開発が一番進んでいるのは抗LAG-3抗体である。LAG-3は抗原提示細胞上のHLAクラスII分子がリガンドであるが、この経路を阻害することで、疲弊したエフェクターT細胞の機能が強化される。メラノーマではLAG-3の発現とPD-1の発現が相関しており³⁸⁾、2つの分子を同時に阻害することでシナジーが得られるとの期待から、第II~III相試験(ClinicalTrials 番号:NCT03470922)が海外で進行中である。

(2) 腫瘍溶解性ウイルス

腫瘍溶解性ウイルスは正常細胞では増殖せず、腫瘍細胞の中でのみ複製できるように改変されたもので、ウイルスはがん細胞を溶解して周囲のがん細胞に感染を広げていく仕組みとなっている。国内ではヒト単純疱疹ウイルス(HSV)-1の弱毒化株であるcanerpaturevや、遺伝子改変が加えられたHSV-1であるG47Δ、アデノウイルス5型を改変したOBP-301、HSV-1に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)遺伝子を挿入したtalimogene laherparepvec(米国ではFDAが世界に先駆けて承認済み)などがあり、それぞれメラノーマ、膠芽腫、食道がんに対して臨床試験が行われている³⁹⁾。

これらのウイルスは、多くの患者の血清中に中和抗体が存在し、全身投与では効果が期待しづらいため、腫瘍への局所投与のみが承認されている。また、ウイルス単独投与と併用療法の臨床試験が国内外で行われており、うちcanerpaturevはイピリムマブとの併用療法(NCT03153085)が単独での成績を上回った結果⁴⁰⁾をもとに、併用療法としての適応で国内製造販売承認申請中(本稿執筆時点)である。国外では麻疹ウイルス(子宮頸がん)、ワクシニアウイルス(卵巣がん、腎がんなどの固形がん)、レオウイルス(メラノーマ、膵がん)などが、PD-1/PD-L1阻害薬やイピリムマブなどとの併用で臨床試験中である⁴¹⁾。

(3) がん微小環境構成細胞に対する治療

最近、マスサイトメーターと呼ばれる 40 種類程度までの異なった抗体で細胞を染色する技術が普及し、多様な細胞を詳細なサブグループに分けて表示することが可能となった⁴²⁾。さらに単一細胞レベルでの RNA 発現解析手法⁴³⁾も普及しはじめ、がん微小環境を構成するさまざまな細胞について、ICI 治療などの介入前後でどのような変化が起こるかが手に取るようにわかるようになった。Schreiber ら⁴⁴⁾は、マウスにメチルコラントレン誘発腫瘍を接種し、その後、抗 PD-1 抗体 ± 抗 CTLA-4 抗体で治療を行って、腫瘍が縮小をはじめめるタイミングで摘出し、上記の解析を行ったところ、腫瘍に浸潤するエフェクター CD4 陽性 T 細胞、制御性 T 細胞、マクロファージの割合に大きな変化を認めた。特にマクロファージについて経時的に観察したところ、治療群で腫瘍関連マクロファージの減少と M1 マクロファージの増加を認めた⁴⁴⁾。このように、ICI は T 細胞抑制解除による腫瘍の破壊にとどまらず、がん微小環境も大きく変えていることがわかる。

また腫瘍関連マクロファージ以外にも、がん関連線維芽細胞、骨髄由来抑制性細胞、制御性 T 細胞などが免疫抑制性の環境を作っている。介在する分子として、IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase), IL (interleukin) -10, TGF (transforming growth factor) - β , PGE2 (prostaglandin E2), アルギナーゼ, iNOS (inducible nitric oxide synthase) などがある。特に経口 IDO 阻害薬は第 I ~ II 相試験で注目を集めたが、ICI との併用効果は示されず、併用療法も慎重な検討が必要だと考えるきっかけとなった。経口以外の多くの IDO 阻害薬、アルギナーゼ阻害薬、腫瘍関連マクロファージに高発現するコロナー刺激因子-1 受容体阻害薬や抗体、基礎研究としてがん関連線維芽細胞に発現する FAP (fibroblast activation protein) を標的とする CAR-T 細胞⁴⁵⁾や、抗 FAP : CD3 二重特異性抗体を産生する腫瘍溶解性ウイルス⁴⁶⁾など、さまざまな検討が続けられている。

5. 今後の展望

Chen らによって提唱された「がん免疫サイクル」を見直せば、がんが抵抗性を獲得するために、いかに多くの攻略ポイントがあるかが明らかであり、それぞれのポイントに対して治療介入方法が検討されている(図 1)。今後は TMB・ネオアンチゲンの多寡、がん微小環境のプロファイリング(病理組織やマスサイトメーターによる包括解析、RNA シーケンス、ドライ

バー変異の有無)、患者側の遺伝学的要因、マイクロバイオームなどを複合的に考慮するアルゴリズムが必要になるかと思われる。

利益相反

筆者は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の寄付講座に所属し、共同研究費を受理しています。

文献

- 1) Coley WB : II. Contribution to the knowledge of sarcoma. *Ann Surg* 1891 ; **14** : 199-220.
- 2) Burnet FM : Immunological aspects of malignant disease. *Lancet* 1967 ; **1** : 1171-1174.
- 3) Schreiber RD, et al : Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011 ; **331** : 1565-1570.
- 4) Chen DS, et al : Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013 ; **39** : 1-10.
- 5) Hirsch FR, et al : PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. *J Thorac Oncol* 2017 ; **12** : 208-222.
- 6) Madore J, et al : PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015 ; **28** : 245-253.
- 7) McLaughlin J, et al : Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2016 ; **2** : 46-54.
- 8) Heppner GH : Tumor heterogeneity. *Cancer Res* 1984 ; **44** : 2259-2265.
- 9) Marcus L, et al : FDA approval summary : pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019 ; **25** : 3753-3758.
- 10) Le DT, et al : Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; **357** : 409-413.
- 11) Blank CU, et al : Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018 ; **24** : 1655-1661.
- 12) Reck M, et al : Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016 ; **375** : 1823-1833.
- 13) Forde PM, et al : Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2018 ; **378** : 1976-1986.
- 14) Horn L, et al : First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018 ; **379** : 2220-2229.
- 15) Anagnostou V, et al : Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2017 ; **7** : 264-276.
- 16) Champiat S, et al : Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017 ; **23** : 1920-1928.
- 17) Adachi K, et al : IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor. *Nat Biotechnol* 2018 ; **36** : 346-351.

- 18) Watanabe K, et al : Target antigen density governs the efficacy of anti-CD20-CD28-CD3 zeta chimeric antigen receptor-modified effector CD8⁺ T cells. *J Immunol* 2015 ; **194** : 911-920.
- 19) Maude SL, et al : Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018 ; **378** : 439-448.
- 20) Schuster SJ, et al : Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019 ; **380** : 45-56.
- 21) Hay KA, et al : Factors associated with durable EFS in adult B-cell aLL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood* 2019 ; **133** : 1652-1663.
- 22) Raje N, et al : Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019 ; **380** : 1726-1737.
- 23) Watanabe K, et al : Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redredirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses. *JCI Insight* 2018 ; **3** : e99573.
- 24) Wing A, et al : Improving CART-cell therapy of solid tumors with oncolytic virus-driven production of a bispecific T-cell engager. *Cancer Immunol Res* 2018 ; **6** : 605-616.
- 25) Cherkassky L, et al : Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition. *J Clin Invest* 2016 ; **126** : 3130-3144.
- 26) Kloss CC, et al : Dominant-negative TGF-beta receptor enhances PSMA-targeted human CAR T cell proliferation and augments prostate cancer eradication. *Mol Ther* 2018 ; **26** : 1855-1866.
- 27) Morgan RA, et al : Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006 ; **314** : 126-129.
- 28) Chen YT, et al : A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; **94** : 1914-1918.
- 29) UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧 https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000038412 最終アクセス日 2019年9月18日
- 30) Jungbluth AA, et al : Monophasic and biphasic synovial sarcomas abundantly express cancer/testis antigen NY-ESO-1 but not MAGE-A1 or CT7. *Int J Cancer* 2001; **94** : 252-256.
- 31) Robbins PF, et al : A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res* 2015 ; **21** : 1019-1027.
- 32) Akahori Y, et al : Antitumor activity of CAR-T cells targeting the intracellular oncoprotein WT1 can be enhanced by vaccination. *Blood* 2018 ; **132** : 1134-1145.
- 33) Radvanyi LG : Tumor-infiltrating lymphocyte therapy: addressing prevailing questions. *Cancer J* 2015 ; **21** : 450-464.
- 34) Lawrence MS, et al : Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013 ; **499** : 214-218.
- 35) Gubin MM, et al : Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 2015 ; **125** : 3413-3421.
- 36) Loffler MW, et al : Multi-omics discovery of exome-derived neoantigens in hepatocellular carcinoma. *Genome Med* 2019 ; **11** : 28.
- 37) Kalaora S, et al : Combined analysis of antigen presentation and T-cell recognition reveals restricted immune responses in melanoma. *Cancer Discov* 2018 ; **8** : 1366-1375.
- 38) Woo SR, et al : Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012 ; **72** : 917-927.
- 39) Taguchi S, et al : Oncolytic virus therapy in Japan : progress in clinical trials and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2019 ; **49** : 201-209.
- 40) Nakayama T, et al : Immunological impact of canerpaturev (C-REV, formerly HF10) , an oncolytic viral immunotherapy, with or without ipilimumab (Ipi) for advanced solid tumor patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2019 ; **37** (suppl) : abstr 2610.
- 41) Pol JG, et al : Trial watch : oncolytic viro-immunotherapy of hematologic and solid tumors. *Oncoimmunology* 2018 ; **7** : e1503032.
- 42) Simoni Y, et al : Mass cytometry: a powerful tool for dissecting the immune landscape. *Curr Opin Immunol* 2018 ; **51** : 187-196.
- 43) Andrews TS, et al : Identifying cell populations with scRNASeq. *Mol Aspects Med* 2018 ; **59** : 114-122.
- 44) Gubin MM, et al : High-dimensional analysis delineates myeloid and lymphoid compartment remodeling during successful immune-checkpoint cancer therapy. *Cell* 2018 ; **175** : 1014-1030.e19.
- 45) Schuberth PC, et al : Treatment of malignant pleural mesothelioma by fibroblast activation protein-specific redirected T cells. *J Transl Med* 2013 ; **11** : 187.
- 46) Freedman JD, et al : An oncolytic virus expressing a T-cell engager simultaneously targets cancer and immunosuppressive stromal cells. *Cancer Res* 2018 ; **78** : 6852-6865.