

## 【第115回生涯教育講座】

## Cancer immunotherapy comes of age

はら だ まもる  
原 田 守キーワード：がん免疫療法，免疫チェックポイント分子阻害抗体療法，  
遺伝子改変T細胞療法

## はじめに

がんに対する免疫療法は，特定の症例で効果を発揮するが，全体としての治療効果が高くないため多くの臨床医の信頼を得られなかった。しかし，この10年でがん免疫研究は劇的に進展した。この総説の表題は，2011年に Nature 誌に載ったレビューのタイトルであり<sup>1)</sup>，がん免疫療法がやっと一人前になったということを意味している。一連の研究により，がん免疫に関する疑問の多くが明らかになった。具体的には，1)がん患者内にはがん抗原を認識するT細胞が存在している，2)その抗原を認識するT細胞を様々な免疫療法で増加させることはできるが，それだけでは治療効果は不十分である，3)その理由として，がん患者内では免疫抑制性細胞が増加し抗がんT細胞応答を負に制御するシステムが存在しており，抗がんT細胞が疲弊している，4)その負の制御システムを免疫チェックポイント分子阻害抗体で解除すると疲弊に陥った抗がんT細胞を復活させ抗がん効果を誘導できる，5)特に，メラノーマや喫煙

肺がん患者では，がん変異抗原 (neoantigen) が抗がんT細胞の標的となっていると考えられる，などである。しかし，免疫チェックポイント阻害抗体単独での有効性は2-3割であり，さらなる研究の進展が必要である。

がん治療の究極の目的は，がん細胞を体内から駆逐することである。そのためがん免疫療法では，がん患者内にはがん細胞を傷害する免疫細胞を増やすことを試みる。生体内で最も強力と考えられるがん特異的細胞傷害性T細胞 cytotoxic T lymphocyte (CTL)を増やすため，がん抗原・ペプチドをワクチンするなどの能動的免疫療法や，がん反応性T細胞を移入するなどの受動的養子免疫療法などが実施されている。これらの治療法は，がん患者内に強制的に抗がんT細胞を誘導・増加させる方法である。一方，最近注目されている免疫チェックポイント分子阻害抗体療法の作用機序は対照的である。この治療では，がん患者内で誘導されながらも免疫疲弊を生じていた抗がんT細胞を回復させることによると考えられている。がん患者内で免疫応答の負の制御であるブレーキを外し，がん患者自身の‘内なる’抗がんT細胞応答を再賦活していると考えられ，治療前に抗がんT細胞が誘導されていることが前提となっている。

Mamoru HARADA

島根大学医学部免疫学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部免疫学講座

本稿では、担がん生体内で生じると考えられる抗がんT細胞誘導の一連の機序とそれに関連する免疫抑制を概説するとともに、がん免疫療法に関する最近の知見を紹介する。

### 1. 抗がんT細胞誘導のサイクル

担がん生体内で自律的に生じると考えられる抗がんT細胞が誘導されるためのサイクルを図1に示す。がん局所では、自然免疫を担う抗がんエフェクターであるNK (natural killer) 細胞, NKT (natural killer/T) 細胞,  $\gamma\delta$ T 細胞や macrophage (M $\Phi$ ) が一部のがん細胞を破壊すると (step ①), 壊れたがん細胞から放出されたがん抗原を樹状細胞 dendritic cell (DC) が取り込み, 局所リンパ節に移動する (step ②)。局所リンパ節では, DC が CD4<sup>+</sup>T 細胞に抗原提示し, その後, がん抗原を認識する CD8<sup>+</sup>T 細胞が誘導される (step ③)。誘導されたT細胞は血流を流れ, がん局所に移動する (step ④)。そして, がん局所で抗がんT細胞はがん細胞を傷害する (step ⑤)。この抗がんT細胞誘導のサイクルが自律的に回っていれば, がんの増殖が抑制され退縮も生じるであろう。しかし, がんの増殖を許し

まっている担がん生体内では, いずれかの step が機能不全に陥っており, サイクルが自律的に回っていない。大まかに言えば, がん免疫療法とは, このサイクルの特定の step で, 抗がんT細胞応答を刺激・補強したり, 免疫抑制を軽減・解除したりすることにより, がん患者自身の‘内なる’抗がんT細胞応答のサイクルが自律的に回るようにするための試みである。

### 2. 抗がんT細胞誘導のサイクルの抑制

抗がんT細胞誘導のサイクルを抑制している機序も図1 (下線のある部分) に示す。がん局所では, Treg (regulatory T) 細胞, MDSC (myeloid-derived suppressor cell) や TAM (tumor-associated macrophage) などが免疫抑制を生じさせている。それらは, 自然免疫を担う細胞によるがん細胞傷害やがん局所での DC の活性化やがん抗原の取り込みを抑制し, DC の抗原提示能を低下させる。これらの免疫抑制性細胞による免疫抑制に対しては, 免疫抑制因子に対する阻害剤や分子標的薬が検討されている。また, cyclophosphamide や gemcitabine などの化学療法剤も Treg 細胞や MDSC を減少させることができる<sup>2-4)</sup>。

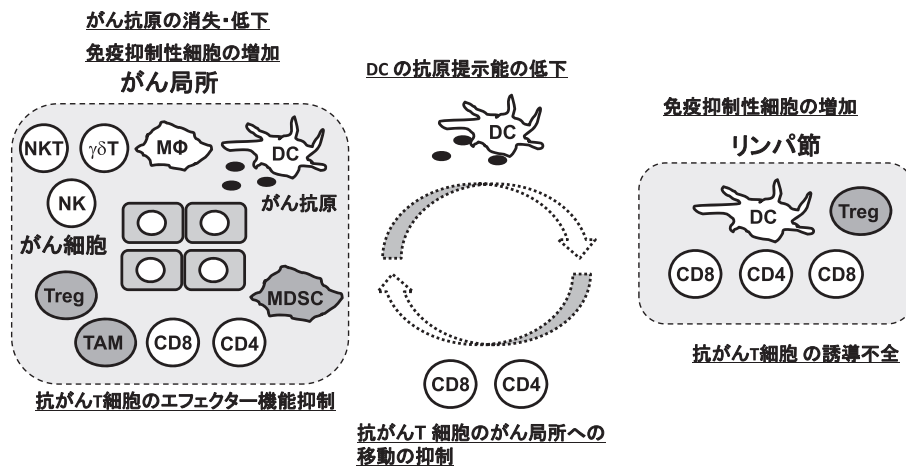


図1 抗がんT細胞誘導のサイクルと抑制