

1



免疫チェックポイント阻害薬はなぜがんに効くのか？



KEY MESSAGE

- T細胞免疫本来の役割は非自己を駆逐し、自己を守ること。
- がん細胞に集積した遺伝子変異の産物が、T細胞免疫の攻撃目標。
- がん発生初期に始まったT細胞免疫が弱体化した結果、臨床的ながんとなる。
- 免疫チェックポイント分子はT細胞免疫弱体化メカニズムの一つ。

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) は、悪性黒色腫、肺がん、頭頸部がん、泌尿器科がん、ホジキン病、胃がん、などで使われるようになってきているが、今後さらに広いがん種で使われると予想されている。多くの抗がん剤は特定のがん種に限られた効果しか発揮しないのに、ICIがこれほど広い範囲のがん種に奏効するのはなぜなのだろうか。

ICIの特徴は、リンパ球という免疫を担っている細胞の力を奪う programmed cell death-1 (PD-1) や cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) というタンパク質を標的とすることで、リンパ球を活性化し、リンパ球の力でがん細胞を攻撃してもらうことにある。つまり、ICIという薬は、直接がん細胞に影響することはない。細胞傷害性抗がん剤や分子標的治療薬と呼ばれる薬が、がん細胞そのものの増殖にかかわる仕組みを標的にしているのと大きく異なっている。

ICIが、がんに奏効するメカニズムを理解するためには、T細胞免疫が腫瘍を認識し破壊するメカニズム、およびその抗腫瘍T細胞免疫を抑制するメカ

ニズムを理解することが必要である。

T細胞免疫の役割

免疫本来の役割は、自己細胞と非自己細胞を見分け、非自己細胞を駆逐することにある。これは、多細胞生物に進化したすべての生物にみられるシステムであり、主に感染性微生物により多細胞生物としての個の生存が脅かされることを防いでいる。自然免疫と呼ばれる多細胞生物進化の初期に出現した免疫システムは、感染性微生物に特徴的な分子を捉えて攻撃・駆逐を行っている。しかし、この戦略では細胞内に寄生して自己細胞のマシナリーを使って増殖し、ほんのわずかな遺伝子産物しか持たないウイルスなどを覚知することは難しい。この難問に対する答えとして、細胞が作っているタンパク質の断片をすべて提示させて、正常ゲノム産物以外を作っている細胞は“非自己”に寄生されていると認識して攻撃・駆逐できるシステム・獲得免疫が作られた。T細胞は、T細胞レセプター（TCR）と呼ばれるセンサーを用いて、提示された抗原を監視する番人であり、獲得免疫の主役である。

がん細胞は、遺伝子変異の結果、多細胞生物としてのルールを無視して増殖するようになった細胞と考えることができる。つまり、遺伝子変異産物由来の抗原を提示しながら有害な振る舞いをしているため、T細胞の監視により“非自己”に寄生された駆逐すべき相手と判断されている。一方、感染性微生物を除くという目的を達成しても、自己細胞に多大な傷害を与えてしまえば、個の生存という最終目的は達成できない。自己細胞を守るという本来の目的を達成するために、T細胞免疫システムには望まざる傷害を与えないようにT細胞機能を抑制するメカニズムが数多く存在している。皮肉にも自己細胞を守るためのT細胞機能抑制性システムが、がん細胞の増加を支えていると考えられている。

がん抗原

がん化には少なくともがん抑制遺伝子とがん遺伝子と呼ばれる遺伝子に変異が生じる必要がある。しかし、がん化に必須な遺伝子変異がピンポイントで生じることは稀であり、がん化とは関係のない遺伝子変異が集積している。これ

らの遺伝子変異がアミノ酸配列に変化を与えれば“非自己”抗原となる。では、変化さえしていればすべて同じように“非自己”とT細胞免疫は判断するのだろうか？ この答えは、抗原を認識する側であるTCRの選択のされ方にある。

T細胞の抗原センサーであるTCRはランダムにre-arrangementすることで 10^{18} という天文学的なオーダーの異なったアフィニティを生んでいる。生まれた後、胸腺における中枢性免疫寛容という働きにより、自己の主要組織適合抗原(major histocompatibility complex: MHC)を認識できないT細胞や、自己ゲノム産物とMHCが結合した複合体を認識するT細胞は除去される。このような巧妙な仕組みによって、MHCと自己ゲノム産物以外のペプチドが結合した複合体(MHC-ペプチド複合体)を認識するT細胞が選択される。さらに、自己ゲノム産物から遠い配列であるほど、そのMHC-ペプチド複合体を認識するT細胞はエフェクター型に分化しやすく誘導される。このように、“非自己”として認識される抗原に必要な条件は、①MHCに結合できること、②TCRに認識される配列部分が自己ゲノム産物由来配列からより大きく変化していること、と考えることができる¹⁾。

T細胞免疫により強い抗腫瘍効果を得るためには、このような遺伝子変異に由来するneoantigenが重要であることが示されている²⁾。実際に、ICIが良好な臨床効果を示してきたメラノーマや肺がんは、外因性発がんと呼ばれ紫外線や喫煙などにより、多くの遺伝子変異を有している。PD-1阻害剤の効果が芳しくない大腸がんの中でも、microsatellite instability (MSI)が認められる症例ではPD-1阻害剤の有効性が高い³⁾。これは、遺伝子変異修復機能が破綻し遺伝子変異量が大きいためと説明されている⁴⁾。興味深いことに、T細胞により強く認識されているneoantigen配列には一定のパターンがあり、既知の細菌やウイルス由来ペプチド配列と近似していたことが報告されている。

がん免疫サイクル

有効ながん抗原が存在したとしても、それだけでT細胞免疫が完成するわけではない。がん免疫サイクルは、T細胞免疫が惹起、維持されるメカニズムをエレガントに説明している⁵⁾。①がん抗原のリリース→②抗原提示細胞によ

るがん抗原の取り込みと遊走→③二次リンパ臓器における抗原提示細胞による T 細胞プライミング→④プライミングされた T 細胞の末梢血循環を通った遊走→⑤腫瘍局所への T 細胞浸潤→⑥ T 細胞によるがん細胞の認識→⑦ T 細胞によるがん細胞死誘導→①がん抗原のリリース， のようにがん抗原を中心にして抗原提示細胞と T 細胞がバトンリレーを演じている．実は，この免疫サイクルはがん免疫に限ったことではない，“がん抗原”という言葉をも“ウイルス抗原”や“自己抗原”と書き直せば，抗ウイルス免疫，自己免疫を示すことになる．

抗腫瘍免疫を担う T 細胞 (CD8⁺T 細胞と CD4⁺T 細胞)

T 細胞には大きく分けて 2 種類が存在している．CD8⁺T 細胞と CD4⁺T 細胞である．この 2 種類の T 細胞は認識する抗原が本質的に異なっている．CD8⁺T 細胞は class I と呼ばれる種類の MHC に結合した 9 つのアミノ酸でできたペプチドを認識する．一方，CD4⁺T 細胞は class II と呼ばれる MHC に結合するペプチドを認識する．MHC class II に結合するペプチドの長さは 15～24 つのアミノ酸と考えられている．MHC class I 分子はすべての体細胞に発現しており，自己細胞が産生しているタンパク質断片を結合させて提示することで“見える化”を担っている．MHC class II 分子はマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞や B 細胞など限られた細胞に発現している．通常体細胞と異なり，抗原提示細胞は外界からタンパク質を取り込み分解した後に MHC class I, II 分子と結合させて提示する．したがって，CD8⁺T 細胞は主に体細胞上の内因性 MHC class I 拘束性抗原を認識し，CD4⁺T 細胞は抗原提示細胞上の外来性 MHC class II 拘束性抗原を認識していることになる．ヒトでは，MHC class I は HLA A, B, C であり，MHC class II は HLA DR, DQ, DP である．

CD8⁺T 細胞

CD8⁺T 細胞は，細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) に最終分化を遂げる⁶⁾．CTL は，がん細胞表面に提示されている MHC class I - ペプチド複合体を認識し，perforin-granzyme などを使って標的細胞を

死に至らしめる。つまり、がん細胞を抗原特異的に直接殺す機能は、 $CD8^+$ T細胞にある。実際に、PD-1を発現した $CD8^+$ T細胞が多数存在した症例では、PD-1阻害薬効果が高かったと報告されている⁷⁻⁹⁾。

CD4⁺T細胞

Spitzerらは、腫瘍を拒絶できるほどの抗腫瘍免疫を獲得したマウスに共通する細胞を最新のテクノロジーを使って解析した結果を報告している¹⁰⁾。驚いたことに、抗腫瘍効果と関連の強いリンパ球分画のトップ8のうち7つは $CD4^+$ T細胞であった。活性化されたタイプ1型ヘルパー $CD4^+$ T細胞(Th1)が、腫瘍、腫瘍所属リンパ節、脾臓、末梢血、骨髄という解析したすべての組織に存在していることが、強力な抗腫瘍免疫を持つマウスに共通する最も大きな特徴であった。これまでの多くの研究成果も、CTLのプライミング、増殖能、遊走能・浸潤能、殺細胞機能、代謝、生存に $CD4^+$ T細胞ヘルプが必要であることを示しており、 $CD8^+$ T細胞は $CD4^+$ T細胞の制御下にあると考えることができる。

がん免疫編集

これまでに、がん細胞は遺伝子変異に由来する neoantigen を有し、胸腺で選択された $CD4^+$ T細胞、 $CD8^+$ T細胞にはこれを認識して抗腫瘍免疫現象を司ることが可能であることを説明してきた。それでは、T細胞免疫はいつがん細胞を認識し始めているのだろうか。

実は、1つの体細胞が遺伝子変異集積の結果、がん細胞に変化しクローン増殖を開始し始めた極めて早期に、がん免疫サイクルが回り始め、がん細胞は駆逐されていると考えられている。これを“拒絶相”と呼ぶ。しかし、一部のがん細胞は駆逐を逃れ“平衡相”という状態に至る。平衡相では、がん細胞の増殖と抗腫瘍免疫による破壊がバランスをとり、臨床的に検知が不可能な程度の少数細胞数に抑制された状態が続く。これは、年余にわたり継続すると考えられている。また、平衡相を司っているのは専らT細胞免疫であることが、数多くの実験で示されている。平衡状態を保てなくなるほどにT細胞免疫が弱ってくると、臨床的に検知できるほどの大きさにまでがんは増大する。これが“逃