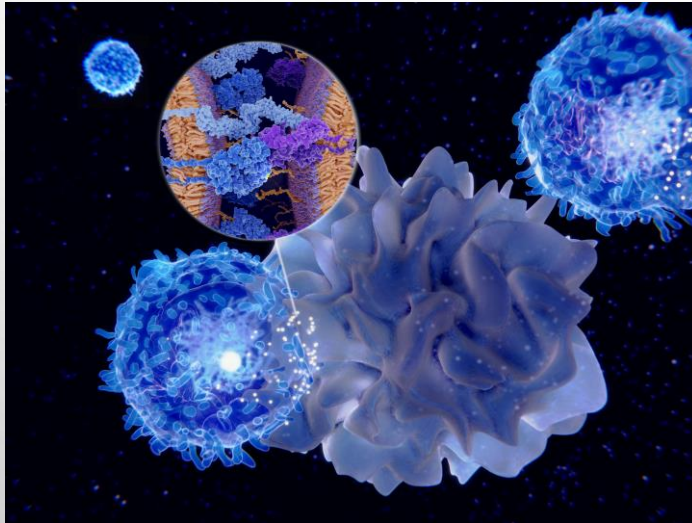


がん抗原の同定と免疫療法への応用

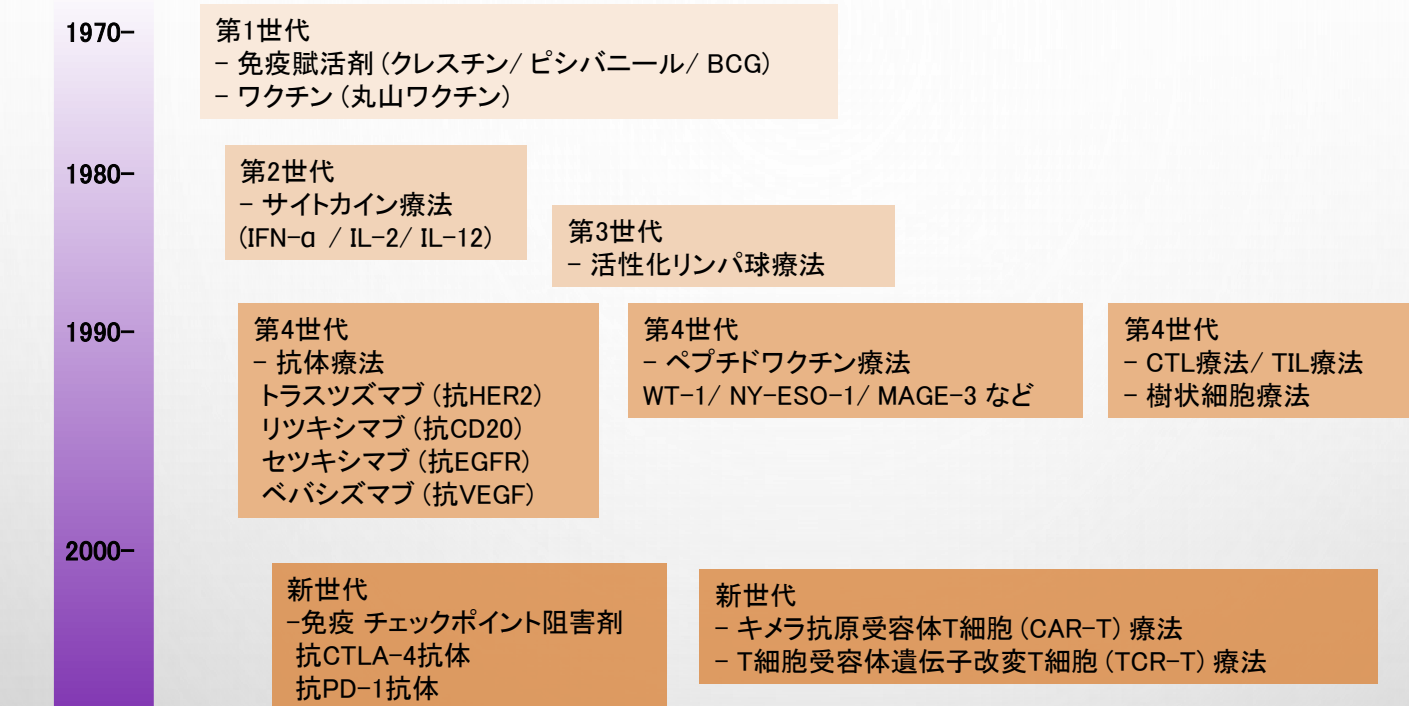


腫瘍免疫制御
トランスレーショナルリサーチ分野

研究活動の概要

2013年にがん免疫療法がサイエンス誌でBreakthrough of the yearに選ばれ、
昨年ノーベル賞に繋がったように、今、がん治療の中でがん免疫療法がたいへん注
目されています。しかし、その効果がまだ限定的であるのも確かです。治療効果をさ
らに引き上げるためには、最も基本的ながんと免疫系の相互作用をさらに詳しく解
明する必要があります。当分野では、手術や生検を受けた患者さんの腫瘍組織、血
液、そして臨床情報を使用し、患者さん一人ひとりのがんが発現する有望な目印(が
ん抗原)を見つけ出し、それを治療に応用することを目指しています。

がん免疫療法の歴史



日本国内での抗PD-1抗体nivolumabの保険承認状況

(2018年10月現在)

2014 - 悪性黒色腫

2015 - 非小細胞肺癌

2016 - 腎細胞がん, ホジキンリンパ腫

2017 - 頭頸部がん, 胃がん

2018 - 悪性胸膜中皮腫

(参考: 2017 “変異が高頻度の全てのがん” - FDA)



がんと免疫の相互作用(がんの免疫編集)

免疫系は体の中に絶えず発生するがん細胞を排除していると考えられています。それではなぜ、実際にがんができるのでしょうか。その答えに導いてくれると思われる仮説が、三つの相からなる「がんの免疫編集」と呼ばれるものです。

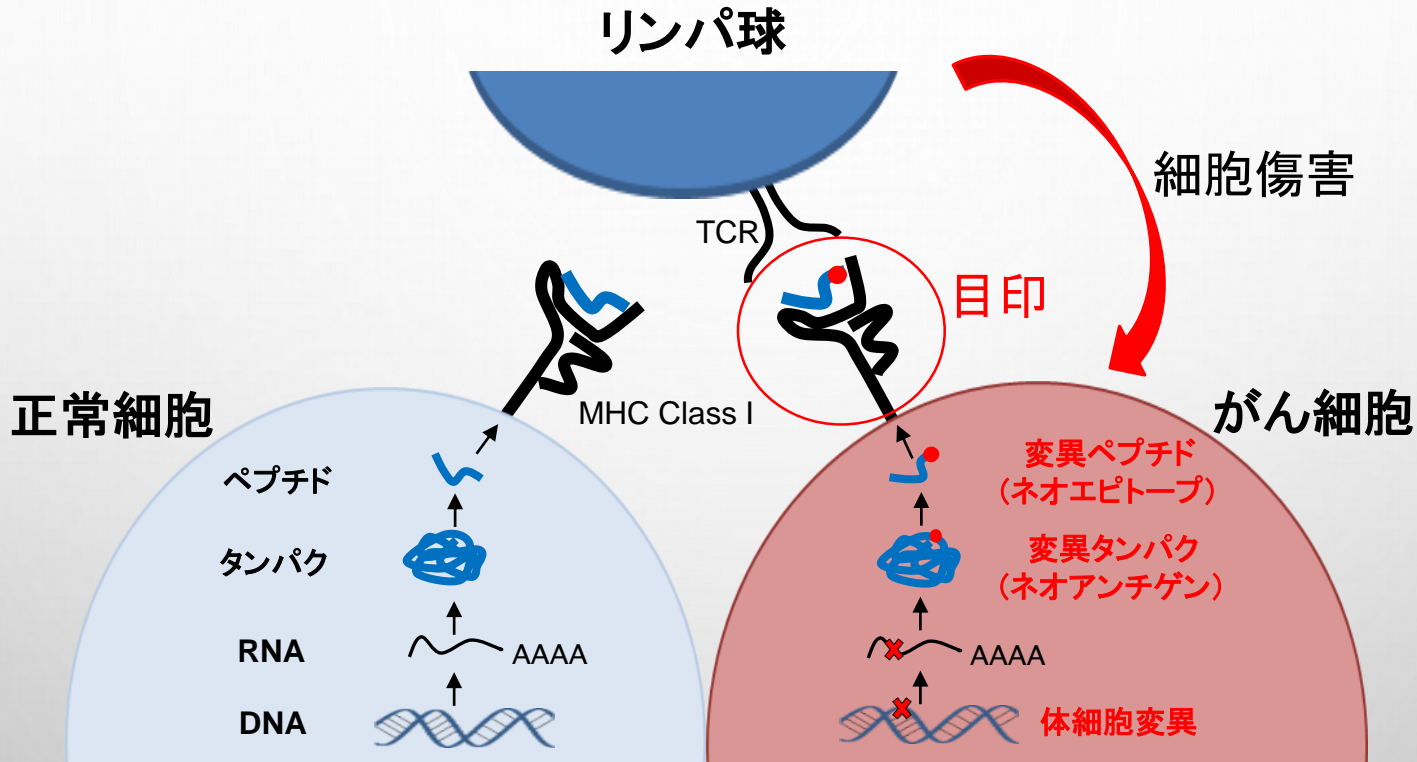
免疫系はがん細胞を排除する能力はあるのですが(排除相)、すべての細胞を排除しきれないわけではなく、時には取りこぼしが生じます。取りこぼした細胞も、しばらくの間は免疫系と平衡状態にありますが(平衡相)、やがてがんは免疫系よりも優勢になり、臨床で発見されるほど増大したがんになるわけです(逃避相)。

免疫系の標的となるがんの「目印」

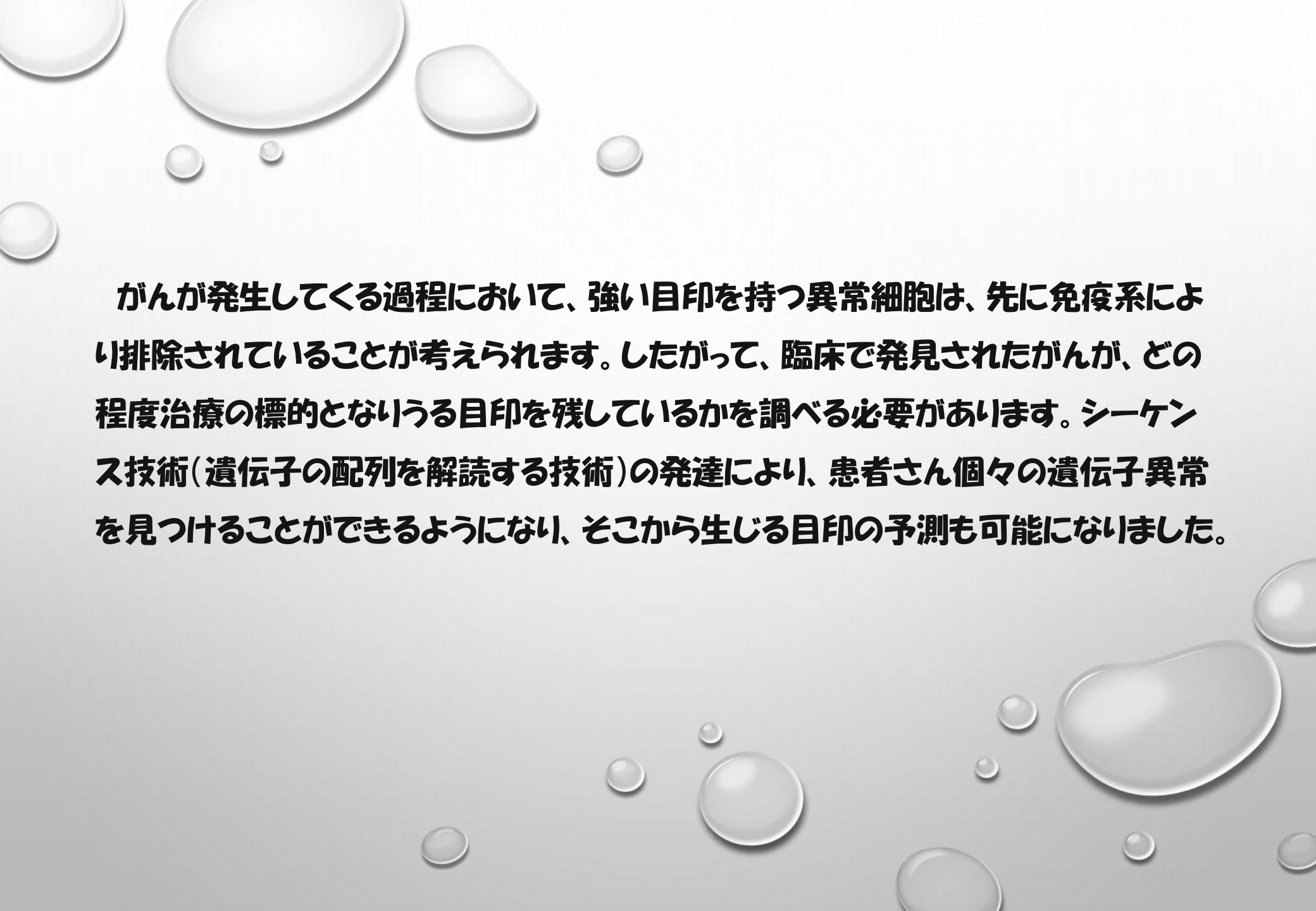
がんの免疫編集の根底にある重要な考えは、リンパ球が体の中に生じた異常な細胞を正常細胞と区別して攻撃し排除することです。外から入ってきた細菌やウイルスと違い、がん細胞は、もともとは自分の正常な細胞から生じてくるため免疫系にとっては区別することが難しいのです。

がんはいくつかの遺伝子の異常が積み重なることによって正常な細胞ががん細胞に変化して生じてくると考えられています。がんの形成過程や維持に必要な遺伝子異常だけでなく、それらに関わらない遺伝子異常も生じます。いずれにしても、遺伝子の異常によって作られるタンパク質は正常細胞には認められないため、異常細胞の「目印」となり免疫系に認識されます。

がんの目印(がん抗原)



がん細胞にのみ発現し、正常細胞に発現しない目印は免疫系の有望な標的とないうる。

The background of the slide is a light gray gradient with several realistic water droplets of various sizes scattered across it. The droplets have highlights and shadows, giving them a three-dimensional appearance.

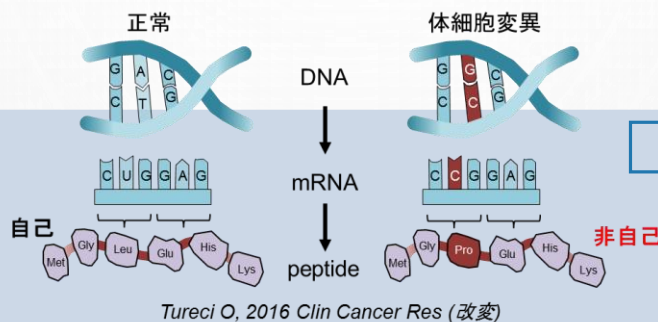
がんが発生してくる過程において、強い目印を持つ異常細胞は、先に免疫系により排除されていることが考えられます。したがって、臨床で発見されたがんが、どの程度治療の標的とないうる目印を残しているかを調べる必要があります。シーケンズ技術(遺伝子の配列を解読する技術)の発達により、患者さん個々の遺伝子異常を見つけることができるようになり、そこから生じる目印の予測も可能になりました。

がんの目印(がん抗原)の同定

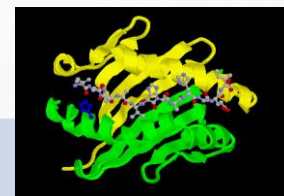
腫瘍からDNA/RNA抽出



変異解析

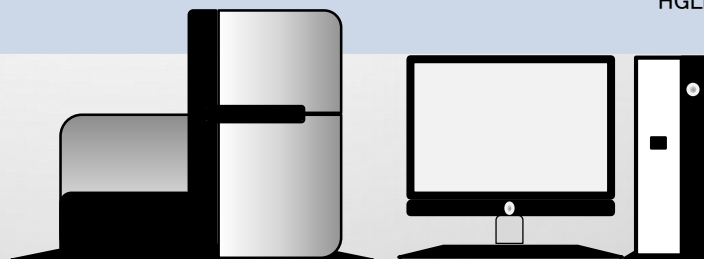


MHC結合能予測



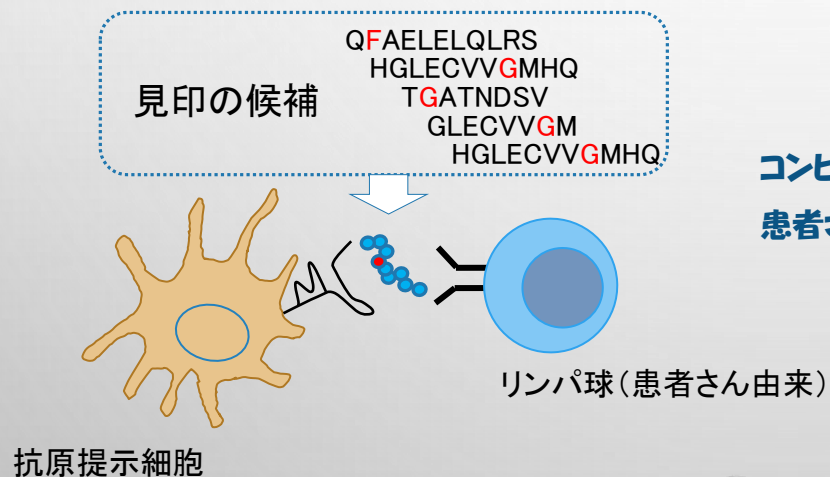
ILGADTGA
QFAEELQLRS
HGLECVVGMHQ
TGATNSV
GLECVVGM
HGLECVVGMHQ

がんの目印
の予測



変異解析・MHC結合能予測・発現解析

患者さんの体の中で、実際に免疫応答の標的となっている目印を正確に見つけ出すことは現在でもまだまだ困難です。私たちは、病院と連携して患者さんの腫瘍や、腫瘍に浸潤しているリンパ球、血液等を使わせて頂き、免疫応答を起こしている本当の目印を見つけ出す研究を行っています。



コンピューターで予測したがんの目印に対して、実際に患者さん自身のリンパ球が反応するかの検証が必要です。

がんに対する免疫応答の抑制機構

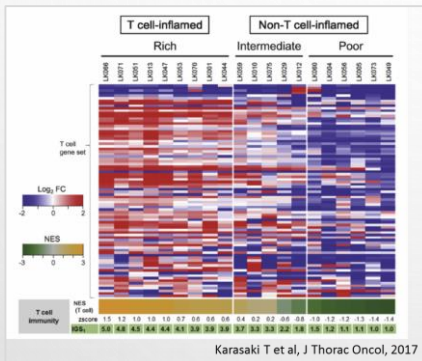
がんの中には、例えば目印がたくさんあっても、増大してくるものがあります。このような場合、がんの目印に対する免疫応答になんらかの抑制がかかっていることが考えられます。最近話題の免疫チェックポイント阻害剤には、この抑制を外す働きがあります。この薬を使うことで抑制が解除され目印に対する免疫応答が再び活性化し、一部の患者さんで臨床効果が得られたのです。

ただ、免疫チェックポイント阻害剤は現在のところ、一部の患者さんにしか効果が認められません。私たちは、効果が認められる患者さんとそうでない患者さんでは、目印や腫瘍内の免疫環境がどう違うのかを詳しく解析し、どこを人為的に操作すれば治療効果を得られるかを検討しています。

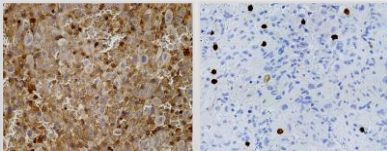
患者さん一人ひとりの腫瘍内免疫環境を調べ、何が免疫応答を抑制しているのかを、イムノグラムにより評価します。



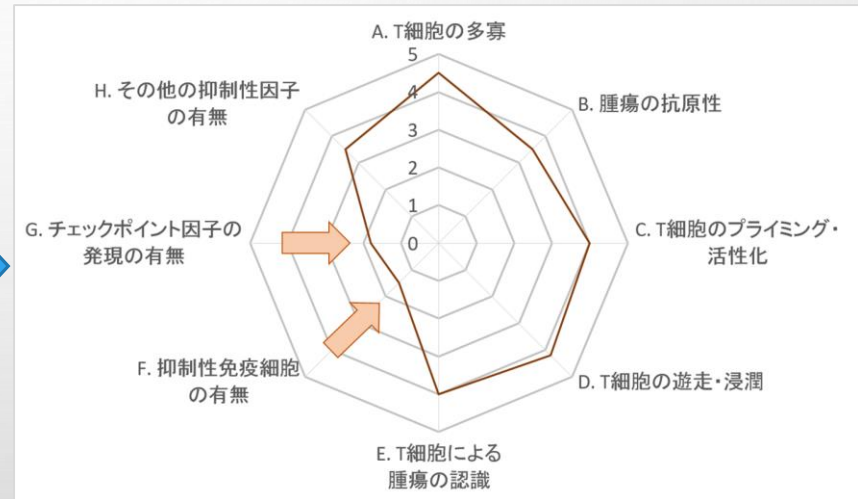
遺伝子解析



免疫染色 (HLAとCD8)

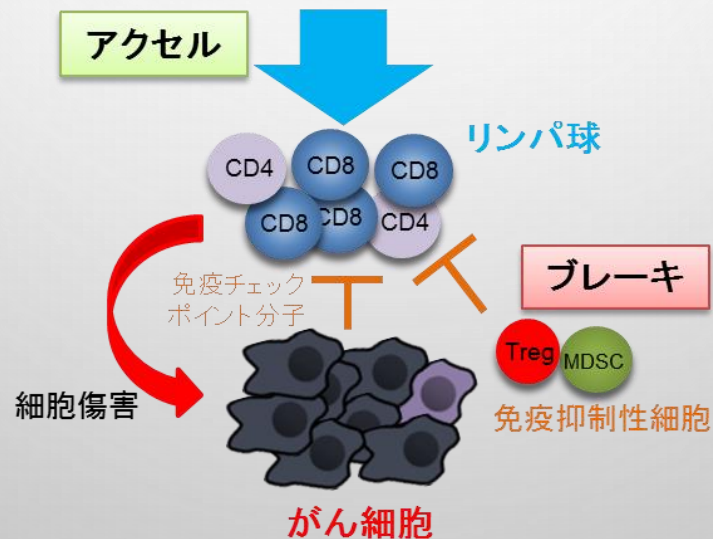


イムノグラム



今後の免疫療法

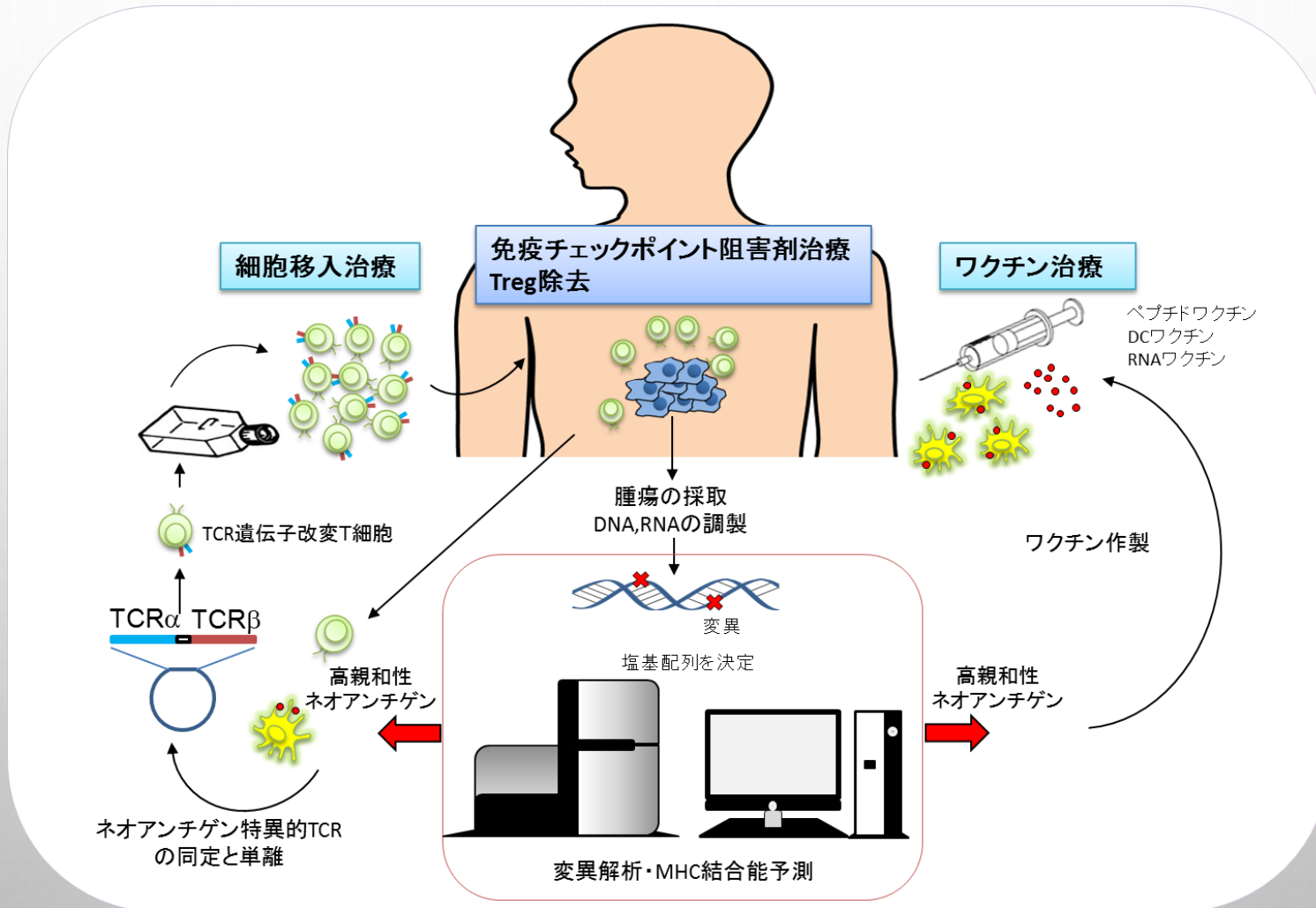
免疫療法はよくアクセルとブレーキを例にとりて説明されます。これまで行われてきた、いわゆるがんワクチンはそのアクセルを踏む治療、免疫チェックポイント阻害剤はブレーキを外す治療ということになります。いずれの治療も、最終的には腫瘍内のリンパ球を増強することが目的であることに違いはありません。



この両者をうまく組み合わせることが、治療効果を上げるうえで重要とされます。実際、フレーキを外すだけで効果の見られる患者さんはまだ一部にすぎません。

フレーキを外し、そしてアクセルも踏んでやることで、治療効果の見られる患者さんが存在するはずです。したがって、アクセルの治療(細胞移入治療やがんワクチン)を強化する必要があります。

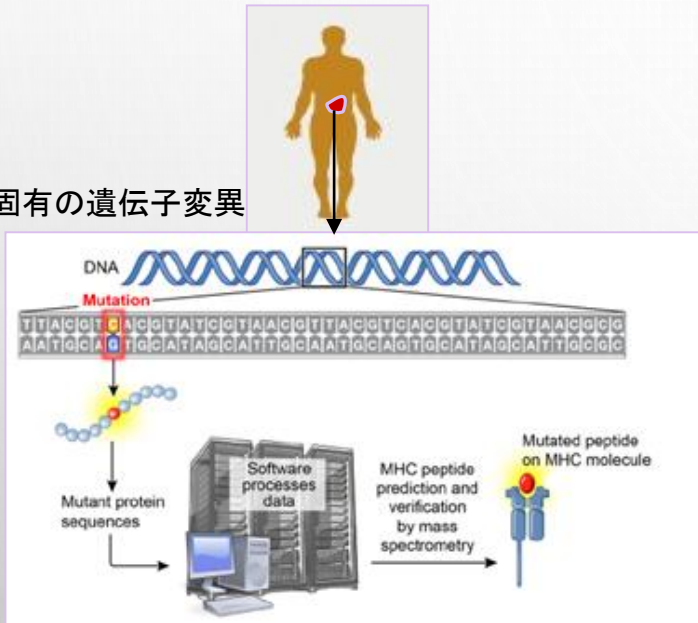
がんの目印(がん抗原)を標的としたがん免疫療法



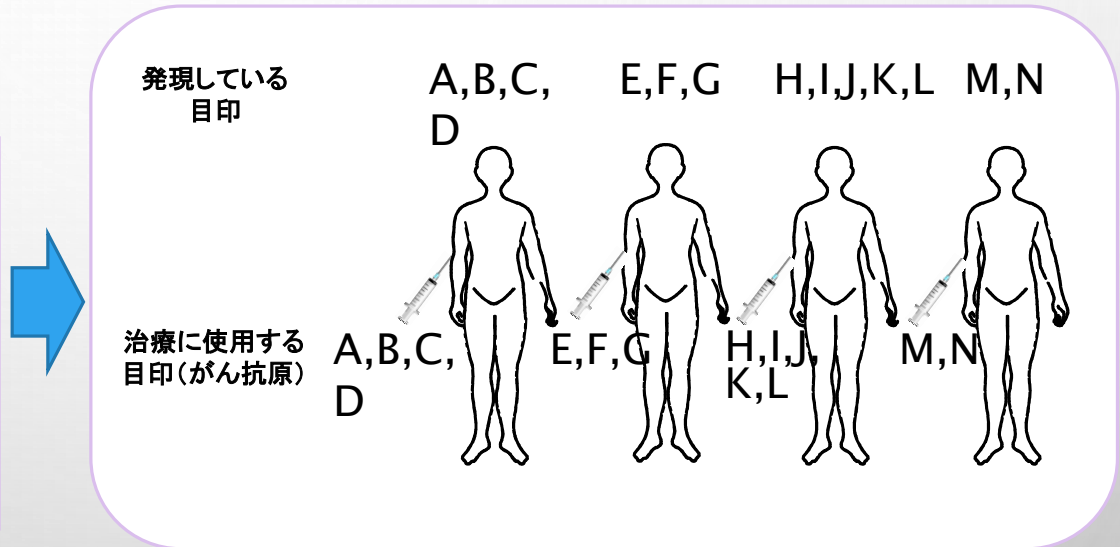
いくつかの遺伝子変異から生じるタンパク質は、有望な候補として考えられますが、それはそれぞれのヒト、それぞれのがんによって違います。したがって、この目印を標的としたがんワクチンは患者さん一人一人で違う個別化医療になります。

個別化がん免疫療法(がんワクチン)

患者固有の遺伝子変異



患者固有の目印を用いたがんワクチン



私たちの分野では、患者さん個々のレベルで、免疫応答の標的となる目印を探索し、またがんの中の免疫環境を解析します。そのデータから、がんワクチンと免疫チェックポイント阻害剤等の複合治療で効果が見込める患者さんを選別します。このような患者さんに対して、病院と連携して複合的かつ個別化医療を実施していくことを目指しています。