

## がん免疫病態の個人差の解明とその制御による個別化

### がん治療の開発

Investigation of differential immune status among cancer patients and development of personalized cancer therapy by combining immunomodulation

課題番号：26221005

河上 裕 (KAWAKAMI YUTAKA)

慶應義塾大学・医学部・教授



**研究の概要** 本研究では、各種がん臨床検体を用いたシステム生物学的・免疫学的解析と臨床病理学的因子との相関解析により、ヒトがん免疫病態、特にT細胞病態の個人差の意義と機序の解明、さらにマウス腫瘍モデル *in vivo* 実験系も駆使して、がん免疫病態制御のための治療標的の探索と制御法の探索を進め、複数のヒトがん種における個人差の意義と機序の一部解明および治療標的と制御剤候補の同定に成功した。本研究継続により、がん免疫病態の理解が進み、がん治療開発につながる。

**研究分野**：総合生物、腫瘍学、腫瘍治療学

**キーワード**：がん治療、個別化治療、免疫療法、免疫病態、免疫制御

### 1. 研究開始当初の背景

がんの免疫病態には個人差が認められ、予後や治療反応性と関係するが、その機序は不明である。その解明はがん病態における免疫の意義の理解だけでなく、バイオマーカー同定による診断法やその制御法開発によるがん治療法の改善につながる。研究代表者は、がん免疫病態の個人差は、がん細胞の遺伝子異常、患者の免疫体質、環境因子などで規定される免疫原性や免疫抵抗性のバランスにより生じる可能性を提唱してきた。

### 2. 研究の目的

本研究では、各種ヒトがんの免疫病態、特にT細胞病態の個人差の意義と機序の解明、その結果に基づいた、診断標的を用いた治療の個別化と治療標的に対する免疫制御による治療効果の改善という、新しい免疫学的視点からがん治療法の科学的な開発を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究では、1) 各種がん臨床検体を用いたシステム生物学的・免疫学的解析と予後等の臨床病理学的因子との相関解析により、がん免疫病態、特に免疫チェックポイント阻害剤の主要エフェクターであるT細胞病態の個人差の意義と機序の解明、2) 低分子化合物の *in vitro* スクリーニングやマウス腫瘍モデルやヒトがん細胞

移植ヒト化マウスを用いた *in vivo* 実験により、がん免疫病態の制御法の開発を進める。

### 4. これまでの成果

#### 1) 各種ヒトがん免疫病態の個人差の意義と機序の解明、および診断・治療標的の探索

大腸がんでは、がん組織における、免疫染色法による各種免疫細胞の浸潤評価や免疫関連遺伝子に焦点を当てた網羅的遺伝子発現解析を行い、手術後予後が異なる複数のサブタイプに分類できることを明らかにした。サブタイプのうち、マイクロサテライト不安定性 (MSI) がんで、CD8<sup>+</sup>T細胞浸潤度やIFN- $\gamma$ 発現が高く、術後予後は良いが、MSI がんでも、さらにがん細胞の性質の違いによる免疫状態の個人差が生じ、サブタイプに分けられることを明らかにした。またPD-1/PD-L1阻害抗体が効きにくいマイクロサテライト安定性 (MSS) 大腸がんでもCD8<sup>+</sup>T細胞腫瘍浸潤が術後予後良好と関連し、T細胞を標的とする免疫療法の開発の可能性があること、その際、悪性黒色腫腫瘍浸潤T細胞 (TIL) においてPD-1以外にT細胞抑制に関与することを明らかにした免疫チェックポイント分子が大腸がんでも新規制御標的になり得ることを明らかにした。また進行した大腸がんではDNA突然変異由来腫瘍抗原は存在する可能性があるにもかかわらず、TGF- $\beta$ 、VEGF、FOXP3<sup>+</sup>制御性T細胞 (Treg) 等による免疫抑制が増強し、CD8<sup>+</sup>T細胞腫瘍浸潤が抑制されていることを明

らかにし、免疫抑制解除による、がん免疫療法の可能性があることを示した。

非小細胞性肺がんでは、CD8<sup>+</sup>T 細胞、FOXP3<sup>+</sup>Treg, CD20<sup>+</sup>B 細胞, M2 様腫瘍関連マクロファージ(TAM)等の腫瘍浸潤度に個人差があること、喫煙者が多い扁平上皮がんでは DNA 突然変異由来腫瘍抗原が多い可能性があり、CD8<sup>+</sup>T 細胞浸潤度は術後予後良好と相関したが、腺がんでは CD8<sup>+</sup>T 細胞浸潤は予後と相関せず、網羅的遺伝子解析やマルチカラー免疫染色法で検討したところ、非喫煙肺腺がんでは、CD8<sup>+</sup>T 細胞浸潤はむしろ予後不良と相関し、機能不全 CD8<sup>+</sup>T 細胞や各種免疫抑制細胞が関与する免疫抑制環境が強いことが判明した。

卵巣がんは、IL6/IL8 などの炎症性サイトカインを高産生し免疫抑制環境を構築するが、その分子機構を解明し、マウス腫瘍モデルで、転写因子阻害剤が免疫病態を改善し、PD-1/PD-L1 阻害との併用で治療効果を増強することを明らかにした。腎がんも炎症性サイトカインを高産生するが、その機序の一部を明らかにし、抑制する低分子化合物を同定した。子宮頸がんでは、CD8<sup>+</sup>T 細胞腫瘍浸潤高値、FOXP3<sup>+</sup>T 細胞低値が放射線化学療法後の予後良好と相関することを明らかにした。また TIL から HPV-E6/E7 と自己がん細胞を認識する T 細胞の樹立に成功し、TIL 養子免疫療法が有用である可能性を明らかにした。

## 2)がん免疫病態制御法の探索とマウスモデルでの検証

腫瘍免疫抑制環境の改善や抗腫瘍 T 細胞の増強作用をもつ低分子化合物や抗体の *in vitro* スクリーニング、およびマウス腫瘍モデルとヒトがん細胞移植マウスモデルを用いた *in vivo* 作用の検証、さらに免疫チェックポイント阻害剤との併用による抗腫瘍効果増強作用を検討した。

その結果、がん関連微小環境において、がん細胞や各種免疫細胞(エフェクター T 細胞、抗原提示細胞、免疫抑制性細胞)などに、それぞれ特徴的に作用する複数の低分子化合物(シグナル阻害剤、転写因子阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、エピジェネティック作動薬、代謝改善剤、TLR 刺激アジュバント、新規標的阻害剤など)を同定し、一部はマウス腫瘍モデルへの投与で、免疫抑制環境の *in vivo* 改善効果や腫瘍抗原特異的 T 細胞増強作用、さらに免疫チェックポイント阻害剤との併用による治療効果の増

強効果が確認された。

## 5. 今後の計画

今後、本研究を継続して、免疫チェックポイント阻害剤の奏効率と長期生存率を改善すべく、特に T 細胞関連免疫病態に焦点を当てて、同定した診断標的を用いた個別化、同定した治療標的に対する制御剤を免疫チェックポイント阻害剤に併用する複合がん免疫療法の開発に向けて、その科学的基盤を構築する予定である。

## 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

1. Fukuda K, Funakoshi T, Sakurai T, Nakamura Y, Mori M, Tanese K, Tanikawa A, Taguchi J, Fujita T, Okamoto M, Amagai M, Kawakami Y. Peptide-pulsed dendritic cell vaccine in combination with carboplatin and paclitaxel chemotherapy for stage IV melanoma. *Melanoma Res*. Epub ahead of print. 2017

2. Kinoshita T, Fujita T, Sakurai T, Yaguchi T, Tsukamoto N, Kudo Saito C, Hayashi Y, Kawakami Y, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes differs depending on histological type and smoking habit in completely resected non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 27:2117-2123, 2016

3. Yaguchi T and Kawakami Y. Cancer induced heterogeneous immune-suppressive tumor microenvironments and their personalized modulation. *Int. Immunol*, 28:393-399, 2016

4. Inozume T, Yaguchi T, Kawakami Y, et al, Melanoma cells control anti-melanoma CTL Responses via interaction between TIGIT and CD155 in the effector phase. *J Invest Dermatol*. 136:255-63, 2016

5. Namiki T, Yaguchi T, Kawakami Y, et al, NUA2 amplification coupled with PTEN deficiency promote melanoma development via CDK activation. *Cancer Res*. 75:2708-2715, 2015

6. Mayanagi S, Sakurai T, Fujita T, Kawakami Y, Kitagawa Y, et al, Phase I pilot study of Wilms tumor gene 1 peptide-pulsed dendritic cell vaccination combined with gemcitabine in pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 106:397-406, 2015

7. Katano I, Kawakami Y, Ito M, et al, Predominant Development of Mature and Functional Human NK Cells in a Novel Human IL-2-Producing Transgenic NOG Mouse. *J Immunol*. 194:3513-25, 2015

ホームページ等  
<http://keiocancer.com/>