

発がんの人種差と免疫応答の関わり の 解明

Association of immune responses with racial differences of cancer development

課題番号：17H06162

西川 博嘉 (NISHIKAWA, HIROYOSHI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授



研究の概要

同一の発がん誘因に対しても発がんの人種差が存在するという長年の課題に対して、遺伝子異常に由来する異常タンパク質に対する免疫応答(免疫監視)の作動し易さの差異という視点から検討を進めた。発がんしやすい、もしくはしにくい HLA タイプを同定し、異常たんぱく質に対する T 細胞応答を再現することにより抗腫瘍免疫応答の本態理解を進めている。

研究分野：総合生物、腫瘍学、腫瘍生物学

キーワード：発がん、がん免疫

1. 研究開始当初の背景

がんは、ゲノム不安定性によりがん遺伝子・がん抑制遺伝子といった、がんの発生・進展に直接的に関わる遺伝子(ドライバー遺伝子)を主とした遺伝子変異が蓄積することにより発生する。発がんの誘発因子として、紫外線、放射線や一部の化学物質が挙げられるが、これらの誘因について人種間での差が少ないにも関わらず、ドライバー遺伝子異常に伴う発がんの頻度は人種間で大きな差があることが広く知られている。よって発がん誘因物質に比較して、がんから生体を防御している機構の差がドライバー遺伝子異常による発がん頻度の人種差の原因となっていることが示唆される。

2. 研究の目的

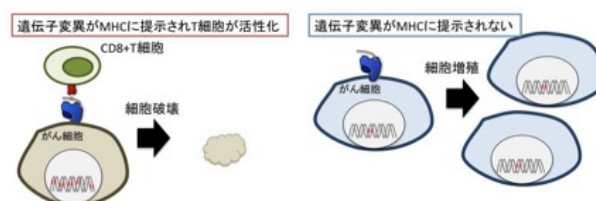
本研究では、ドライバー遺伝子を含めた遺伝子異常による発がんの人種差が HLA 差に伴うという予備的検討に基づき、非小細胞肺癌等での遺伝子異常による発がん頻度への HLA 遺伝子座の関わりを検討する。HLA 遺伝子座による発がん率の差は、異常タンパク質への免疫応答の関わりを示唆する。よって、遺伝子異常に由来する異常タンパク質に対して、易発がん性 HLA と発がん抵抗性 HLA での抗原提示及び免疫応答誘導の差を検討し、免疫監視に関わる抗腫瘍免疫応答を解明する。これにより、発がんの人種差という課題に対する解決に取り組むとともに、免疫監視が作動している(発がん抵抗性)HLA を持つ人での T 細胞応答を再現し、抗腫瘍免疫応答の本態を理解することを目的とする。

3. 研究の方法

1) 全ゲノム関連解析からの HLA 領域の解析と発がんに関連するドライバー遺伝子変異解析をもとに、ドライバー遺伝子変異による発がんの HLA アリルによる頻度の差を明らかにする。つまり、発がんしやすい HLA と発がんしにくい HLA を明らかにする。

2) 1) のドライバー遺伝子情報と HLA 情報をもとに、ドライバー遺伝子変異由来の異常タンパク質で抗原提示される部位を *in silico* で予測する。それらに対する免疫応答を発がんしやすい HLA とそうでない HLA をもつヒトから採取した末梢血で特異的 CD8+T 細胞を誘導し、分子発現、細胞機能を検討することで、免疫監視にかかわる抗腫瘍免疫応答の本態を解明する。

3) ヒト HLA のトランスジェニックマウスを作製し、異常たんぱく質に対する T 細胞応答を検討する。また、HLA と遺伝子変異を導入したマウスの腫瘍株に対する抗腫瘍効果を確認することで、本研究の仮説を立証する。



4. これまでの成果

○ HLA 領域の解析と発がんに関連する遺伝子変異解析

15万人の日本人を対象とした肺腺癌に対する全ゲノム関連解析を実施し、HLA領域に複数の感受性遺伝子座（発がんしやすいHLA）を同定した。さらにHLA imputation法を用いたHLAアリル別の関連解析により、発がんリスクに関わるHLAアリルをclass I, class IIのそれぞれの領域で同定した。またEGFR変異陽性肺腺癌症例に絞った解析を行ったところ、EGFR変異陽性肺腺癌に強い関連性を示す(リスクとなる)HLA class IIアリルを同定した。さらにHLAリスクアリルとがん組織における体細胞変異に由来するネオ抗原との親和性の推定を行ったところ、発がんリスクにかかわるHLA class Iアリルを持つ患者のがん細胞では、免疫細胞（特にCD8+T細胞）が認識できるネオ抗原数が、発がんリスクにかかわるHLA class Iアリルを持たない場合に比べて有意に少ないことが見いだされた。

○ 遺伝子変異と関連する免疫応答の解析（ヒト検体およびマウスモデル）

遺伝子解析の結果から、EGFR変異陽性肺腺癌ではEGFR変異陰性例と比較して、免疫細胞、特にCD8+T細胞に認識されるネオ抗原となりえる体細胞変異数が少なく、これに伴い免疫関連遺伝子の発現が低く、免疫原性が低い腫瘍であることが明らかとなった。以上の結果から、発がんに有利な免疫応答の低下が認められることが推測され、実際のがん局所の免疫応答を解析したところ、EGFR陽性例の腫瘍局所にはがん細胞への攻撃の要となるCD8+T細胞の浸潤は少ないにもかかわらず、制御性T細胞が多く浸潤していた。EGFR陽性および陰性の肺癌細胞株を用いた検討から、ケモカイン環境が発がん過程で免疫応答に与え、制御性T細胞浸潤を促すことで強い免疫抑制環境を形成していることを明らかにした。さらに検討を進めたところ、他のドライバ変異でもケモカイン環境の変化と脂肪酸合成増加に伴う代謝環境の変化により免疫抑制環境を形成していることが示された。さらにマウスモデルを作成し、EGFR遺伝子変異に対するT細胞応答をMHCによる抗原提示能と合わせて検討したところ、CD8+T細胞上のPD-1発現がT細胞レセプターシグナル強度に依存していることが明らかになった。つまり、PD-1発現CD8+T細胞は、TCRに高親和性の抗原（がん退縮に関連する遺伝子異常に由来するネオ抗原）刺激を受けたと考えられることから、抗腫瘍効果の本態に関わるエフェクター細胞である可能性が明らかになった。

5. 今後の計画

研究を進める上で生じた問題点については逐次解決され、当初の研究計画調書から大きな変更なく、研究は順調に進んでいる。また

制御性T細胞疲弊という概念も予定を超えた成果として得られつつあり、研究代表者および研究分担者についても、当初の研究体制を維持し、今後の研究を進めていく。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

1. Sugiyama E, Togashi Y, Takeuchi Y, Shinya S, Tada Y, Kataoka K, Tane K, Sato E, Ishii G, Goto K, Shintani Y, Okumura M, Tsuboi M, Nishikawa H: Blockade of EGFR improves responsiveness to PD1 blockade in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer. *Sci Immunol* 5(43). pii: eaav3937 2020.
2. Tokunaga A, Sugiyama D, Maeda Y, Warner AB, Panageas KS, Ito S, Togashi Y, Sakai C, Wolchok JD, Nishikawa H: Selective inhibition of low-affinity memory CD8+ T cells by corticosteroids. *J Exp Med* 216(12): 2701-2713 2019.
3. Kamada T, Togashi Y, Tay C, Ha D, Sasaki A, Nakamura Y, Sato E, Fukuoka S, Tada Y, Tanaka A, Morikawa H, Kawazoe A, Kinoshita T, Shitara K, Sakaguchi S, Nishikawa H: PD-1+ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 116 (20): 9999-10008 2019.
4. Shepshelovich D, Xu W, Lu L, Fares A, Yang P, Christiani D, Zhang J, Shiraiishi K, Ryan BM, Chen C, Schwartz AG, Tardon A, Wu X, Schabath MB, Teare MD, Le Marchand L, Zhang ZF, Field JK, Brenner H, Diao N, Xie J, Kohno T, Harris CC, Wenzlaff AS, Fernandez-Tardon G, Ye Y, Taylor F, Wilkens LR, Davies M, Liu Y, Barnett MJ, Goodman GE, Morgenstern H, Holleczeck B, Brown MC, Liu G, Hung RJ. Body Mass Index (BMI), BMI Change, and Overall Survival in Patients With SCLC and NSCLC: A Pooled Analysis of the International Lung Cancer Consortium. *J Thorac Oncol*. 14(9):1594-1607, 2019.
5. Doi T, Muro K, Ishii H, Kato T, Tsushima T, Takenoyama M, Oizumi S, Gemmoto K, Suna H, Enokitani K, Kawakami T, Nishikawa H, Yamamoto N. A Phase I Study of the Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody, Mogamulizumab, in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 25(22):6614-22 2019.

7. ホームページ等

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/micro-immunology/immunology/