Research Worker Number 29

低濃度TLR7アゴニストの併用により免疫チェックポイント療法の感受性が向上

大学院医歯学総合研究科 分子免疫学分野 東 みゆき教授

生体内にウイルスなどの異物が侵入すると、マクロファージやキラーT細胞といった免疫細胞が異物を攻撃して排除する仕組みがある。同時に、免疫には過度な応答を阻止して、自己を傷つけないための負の免疫の仕組みが存在している。攻撃型の免疫細胞が、がん細胞に対してうまく威力を発揮できない理由の一つが負の免疫の存在だ。免疫チェックポイントと呼ばれる制御分子を標的とした新しいがん免疫療法「免疫チェックポイント療法」が世界中で注目され、外科療法・放射線療法・化学療法に次ぐ第4のがん治療法として期待されている。

がんに対する免疫では、がん細胞を直接攻撃できる最も威力のある細胞がキラーT細胞である。この細胞表面に出ている免疫チェックポイント分子PD-1が、攻撃力を弱めてしまう。PD-1という分子にピンポイントで結合するPD-1阻害抗体、なかでも「オプジーボ」がよく知られている。

負の免疫細胞を抑えてキラーT細胞を誘導

ただし、どんながんにでもPD-1やPD-L1阻害薬が効くわけではなく、がん細胞の周囲に集まる免疫細胞の種類と関係している。

制御性T細胞など負の免疫細胞が多く集まるがんでは、免疫チェックポイント療法に対する感受性が低くなる。

「がんの種類に加えて、がんができた部位によっても免疫応答は変わります。口腔、咽頭など頭頸部がんの多くは免疫抑制を強く引き起こす扁平上皮がんで、負の働きをする免疫細胞が集まりやすいため、免疫チェックポイント療法が効きにくいのです」

そう話すのは医歯学総合研究科分子免疫学分野の東みゆき教授。長年にわたって免疫細胞の機能を正および負にコントロールする分子である共刺激分子を研究してきた。その研究成果として、Toll様受容体の一つであるTLRアゴニスト(レシキモド)を全身投与することで制御性T細胞が多く集まるがんで免疫チェックポイント阻害剤の効果を高めることを見出した。

レシキモドは免疫の司令塔である樹状細胞を刺激し、ウイルスに感染した細胞を傷害するキラーT細胞のパワーをアップさせる働きがある。そのためHIVなどのウイルス疾患治療薬として期待された。しかし、当初の臨床試験でレシキモド投与による急激なサイトカイン放出(サイトカインシンドローム)という重篤な副作用のために中断を余儀なくされ、局所投与薬として開発されてきた。

そこで、東教授は血中サイトカインを上昇させないで感受性の高い樹状細胞にのみ作用できる低濃度のレシキモドをマウス扁平上皮癌モデルに投与。制御系T細胞の誘導を抑えると同時にキラーT細胞を効率良く誘導していることが分かった(図1)。

PD-L1阻害剤の併用薬としての可能性

PD-L1阻害剤との併用では、レシキモド単剤使用よりも高い抗腫瘍効果を認めた(図2)。

東教授が投与したのは従来の20分の1ほどの低濃度だったが、十分ながん縮小効果があっただけでなく、PD-L1阻害剤の投与回数を減らしても同じだけの効果が得られることが明らかになった。免疫チェックポイント阻害剤は薬価の高さが問題になっているが、この点でもレシキモド併用する意義はあると東教授はいう。

「免疫チェックポイント療法は、やがて薬効がなくなってしまう抗がん剤とは異なり、治療後も効果が持続するというメリットがあります。投薬を中止した後でもがんに対する免疫応答が維持されているので、がんの縮小や再発を防ぐことができます。そのような治療効果への期待が大きい半面、患者さんの医療費負担の問題が起こっています。研究者が経済性の問題に直接関わることは難しいですが、免疫チェックポイント阻害剤が効く症例と効かない症例を早期に見極め、効かない症例には有効な併用薬剤を見つけるなど、貢献できることはあるはずです」

次のステップでは、制御性T細胞以外のがんに集まる特殊なマクロファージやMDSCと呼ばれる負の免疫細胞へのレシキモドの効果を研究し、PD-1阻害薬とレシキモド併用の臨床試験を進めていくという。

臨床応用を見据えて免疫診断、実験系も研究

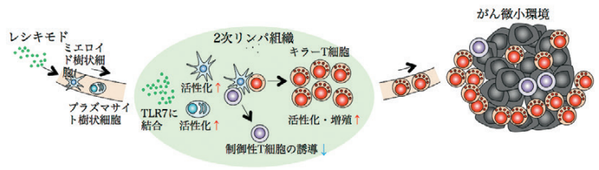
すでに、頭頸部がんへのオプジーボ投与は認可されているが、東京医科歯科大学の口腔外科や頭頸部外科など臨床分野との共同研究も進行している。

「同じがんでも、皮膚と舌に接種するのとではがん周囲に集まってくる免疫細胞が違います。マウスの実験ではがん細胞を皮下接種していますが、舌など口腔に接種できるモデルを立ち上げています。また、同じ扁平上皮癌でも、歯周フローラの影響を受ける口腔がんと皮膚がんでは免疫応答がまるで違いますし、口腔免疫の視点からの研究も進めているところです」

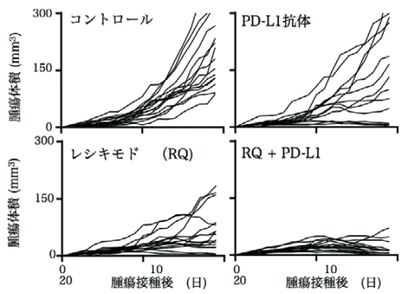
そして、東教授は症例に適した免疫療法を判断するために免疫細胞の性質を簡便に見極める方法の開発にも意欲を見せる。今後の研究については次のように語る。

「通常の病理組織検査は、がん周囲に集まっている免疫細胞が正の働きを持つのか、負の働きを持つのかを判断することは大変困難です。そのため手軽に、何種類もある負の免疫細胞のパターンを見極め、併用薬を選択できるような免疫診断法を確立したいと考えています」 B

(図1) レシキモドによるがん縮小のメカニズム



(図2) マウス扁平上皮癌(SCCVII)



あずま・みゆき
1984年東京医科歯科大学歯学部歯学科卒業。1988年同大学大学院歯学研究科口腔外科学博士課程修了、歯学博士号取得。米国BDIS、DNAX細胞生物研究所研究員、順天堂大学医学免疫学講座助手、国立小児病院小児医療研究センター免疫研究室研究員を経て、2000年より現職。主な研究テーマは、がん免疫、T細胞の機能制御に関わる共刺激分子に関する研究、口腔免疫、免疫治療法開発。