

報道関係各位

平成30年2月1日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「低濃度TLR7アゴニスト投与は免疫チェックポイント療法の感受性を高める」 — 新たな免疫チェックポイント併用薬としての可能性 —

【ポイント】

- 低濃度 TLR7 アゴニスト(レシキモド)のマウス癌モデルへの全身投与が、制御性 T 細胞の浸潤が強い PD-L1 阻害抵抗性の癌において、抗腫瘍効果を発揮し、併用投与により抵抗性を感受性に変換させることを見いだしました。
- 低濃度レシキモドの全身投与は、血中サイトカイン産生に影響を与えず、樹状細胞を早期に活性化し、制御性 T 細胞の誘導を抑え、キラー T 細胞のがん周囲への集積を増強させていました。
- 免疫チェックポイント療法の併用薬として低濃度レシキモドの全身投与の可能性が見いだされました。

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・分子免疫学分野の東みゆき教授と顎口腔外科学分野の原田浩之教授および同大学院生西井直人らの研究グループは、低濃度 TLR7 アゴニストのマウス癌モデルへの全身投与による実験から、免疫チェックポイント療法抵抗性の癌において、その感受性を高め効果的な抗腫瘍効果を発揮させることを見いだしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Oncotarget（オンコターゲット）に、2018年1月27日（米国東部標準時間）にオンライン速報版に発表されました。

【研究の背景】

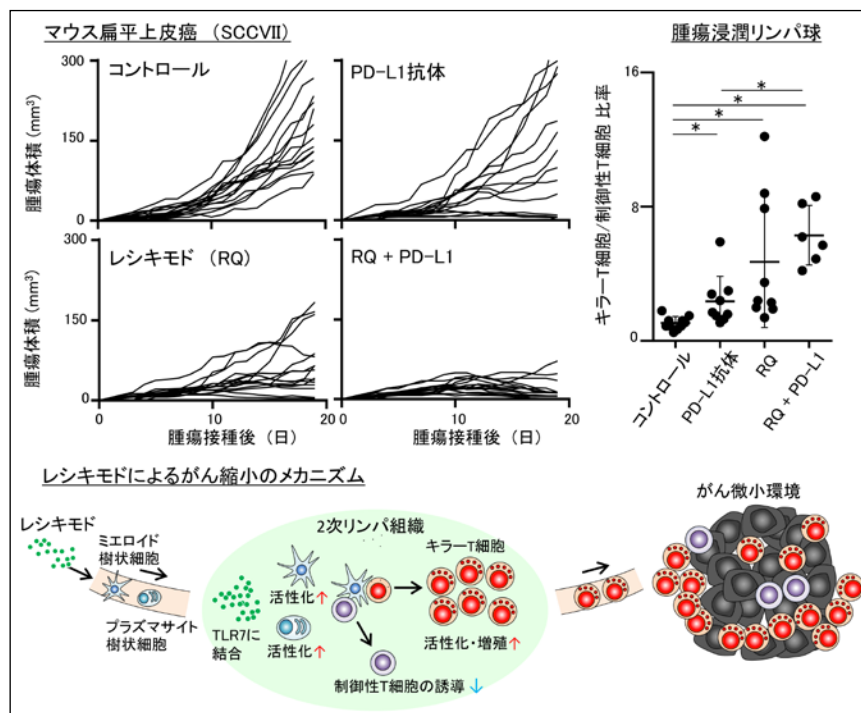
がん免疫療法は、免疫応答にブレーキをかける免疫チェックポイント分子に対する抗体医薬の登場により、がん治療の3本柱である手術・放射線・化学療法に第4の柱として免疫療法が加わりつつあります。特に、PD-1あるいはPD-L1に対する免疫チェックポイント療法は、種々のがんに対して適応拡大されてきています。しかしながら、投与されたすべての患者さんがその恩恵を受けるわけではなく、特に免疫抑制が強い頭頸部癌ではその効果は限定されています。また、高い薬価のため患者さん自身および保険医療への負担も社会的な問題となっています。本研究では、免疫チェックポイント阻害療法の奏効率を高め、高価な薬剤使用量を減らすための戦略として、本来は病原体に対する自然免疫応答惹起の受容体である Toll 様受容体(TLR)の1つであるTLR7に対する合成アゴニスト(レシキモド、Resiquimod)の使用を試みました。レシキモドが自然免疫応答のトリガーとなる樹状細胞の能力を高め、ウイルスや癌に対する適応免疫応答の要となるキラーT細胞の能力を

高めることは知られていましたが、血中サイトカインの上昇によるサイトカインストームという副反応のために、臨床応用開発は皮膚癌や腫瘍内への局所投与に限られていました。

【研究成果の概要】

研究グループは、血中サイトカインの上昇を生じさせない低濃度のレシキモドの全身投与を PD-L1 阻害抵抗性の2つのマウス癌モデルにおいて検討しました。特に、がん周囲の制御性 T 細胞の浸潤が顕著な扁平上皮癌において、レシキモド投与単独で腫瘍増大抑制が認められ、PD-L1 阻害との併用でさらなる縮小効果が得られました。がん周囲では、制御性 T 細胞に対するキラー T 細胞比率が顕著に上昇していることがわかりました。低濃度レシキモドの全身投与は、プラズマサイト樹状細胞およびミエロイド樹状細胞の早期の活性化を

促し、抗原特異的な T 細胞応答において制御性 T 細胞の誘導を抑制し、がん周囲におけるキラー T 細胞の集積を促進させていることがわかりました。最後に、単独ではがん縮小効果がみられないさらには低い濃度のレシキモド投与で PD-L1 阻害剤との併用薬としての可能性を検討したところ、PD-L1 阻害剤のがん縮小効果を増強させ、また PD-L1 阻害剤の投与回数を減らしても同等の抑制効果が得られることがわかりました。



【研究成果の意義】

低濃度レシキモドの全身投与が免疫チェックポイント阻害療法の併用薬として使用できる可能性を明らかにしました。PD-1免疫チェックポイント阻害療法抵抗性の原因となっていると考えられるがん微小環境に存在する種々の免疫抑制性細胞の集積を阻止する手段として、低濃度レシキモドの全身投与を始めて明らかにしました。局所投与から全身投与への応用開発に道が開かれたことで、多くのがん患者さんへの応用が期待できます。特に、頭頸部がんのように、がんの抗原性が低く、免疫抑制状態が強いがんに対しての臨床応用が期待されます。

【論文情報】

掲載誌: Oncotarget

論文タイトル: Systemic administration of a TLR7 agonist attenuates regulatory T cells by dendritic cell modification and overcomes resistance to PD-L1 blockade therapy

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
分子免疫学分野 東 みゆき（あずま みゆき）
TEL & FAX: 03-5803-5935
E-mail: miyuki.mim@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp