

4 免疫チェックポイント阻害剤をめぐるTR研究

西川 博嘉

大阪大学免疫学フロンティア研究センター
実験免疫学 特任准教授

生体内に生じたがん細胞は、がん免疫監視機構（Cancer Immunosurveillance）により排除される。しかしながら、がん細胞は免疫監視機構を逃避するさまざまな免疫抵抗性や免疫抑制能を獲得する。その結果、臨床的に診断される「がん」は、多様な免疫逃避機構を持つ免疫学的に選択（edit）されたがん細胞の集団となっていると考えられている（Cancer Immunoediting）。このように edit されたがんを、生体に備わっている免疫系の働きを再び活性化することにより排除に導く試みががん免疫療法である。ところが一度免疫系を逃避する機構を獲得したがん細胞を標的とすることから、一方向的ながん免疫療法では十分な臨床効果を得ることが難しく、がん免疫応答を賦活化するさまざまな手段を複合的に組み合わせることが、がん免疫療法を有効ながん治療にするためには枢要である。

がん局所に浸潤している CD8+T 細胞は免疫疲弊状態に陥り、CTLA-4 や PD-1 などの免疫抑制分子（免疫チェックポイント分子）を強発現している。これらの免疫チェックポイント分子シグナル（免疫抑制シグナル）をアンタゴニスト抗体により阻害し、がん浸潤 CD8+T 細胞の再活性化を促すことで抗腫瘍免疫応答を増強するという試みがなされ、多剤

耐性の悪性黒色腫などで臨床効果をあげている。しかし、免疫チェックポイント分子阻害剤の併用療法においても半数を超える患者には十分な腫瘍縮小効果がみられず、がん免疫応答抑制機構のより詳細な解析の重要性が示唆されている。我々は、腫瘍浸潤エフェクター T 細胞の免疫チェックポイント分子発現のメカニズムを解析し、制御性 T 細胞 (Tregs) による抗原提示細胞の不活性化がこれらの免疫抑制分子の発現誘導に関与していることを明らかにした。また Tregs 免疫抑制のコントロールが不十分であると、免疫チェックポイント分子阻害のみでは有効な抗腫瘍免疫応答を惹起できないことが示された。本シンポジウムでは、がん免疫療法を有効ながん治療につなげるため、免疫チェックポイント—Tregs という免疫抑制ネットワークの包括的コントロールの重要性について議論したい。