

## 4 がん免疫療法開発試験での免疫TR研究 実施上の課題

### 西川 博嘉

国立がん研究センター先端医療開発センター  
免疫トランスレーショナルリサーチ分野長

免疫系は自己と非自己を識別し、非自己の物質を排除する機構である。がんは細胞の遺伝子変異の蓄積により生じることから、本来細胞がもっていない非自己の物質(抗原)を有しており免疫系の標的となる。しかし、がん細胞は様々な免疫抵抗性や免疫抑制能を獲得することで免疫系の監視を逃れ、臨床的「がん」が形成される。がん免疫療法は、このように一度免疫系を逃避し免疫寛容となったがんを再び抗腫瘍免疫応答を活性化させることで免疫監視のもとにおき、排除する。ところが、がんが免疫系を逃避する機構は多様であることから、現在進行している免疫チェックポイント阻害剤による治療から、臨床効果が認められる患者(レスポンドー)とそうでない患者(ノンレスポンドー)が存在することが明らかになってきている。よって、がん免疫療法を開発する上では、レスポンドー・ノンレスポンドーを識別する指標(バイオマーカー)の同定、およびノンレスポンドーに不足している免疫応答を明らかにし、効果的な抗腫瘍免疫応答を誘導する手法の開発に導く免疫TR研究が求められている。

我々は、がん細胞の遺伝子変異に伴って生じる個々の患者に特有の新たな抗原(Neoがん抗原)とがん細胞内に多数存在する自己抗原因由来で多くのがん患者で共通してみられる抗原

(Sharedがん抗原)に対する免疫寛容機構について検討した。がんに対する免疫応答の免疫抑制で中心的役割を果たしている制御性T細胞によりSharedがん抗原特異的CD8+T細胞は、不応答(抗原刺激に対してサイトカイン産生や細胞増殖をしない)状態に陥ることが明らかになった。一方でこれらの免疫抑制機構はNeoがん抗原に対しては作動せず、十分な免疫応答の活性化が誘導された。以上より、Neoがん抗原が多くみられるがん患者では抗腫瘍免疫応答はready to goの状態にあり、抗PD-1抗体などで局所の免疫抑制を解除することによって十分な臨床効果が認められるが、Sharedがん抗原が多い患者では免疫抑制ネットワークを解除するさらに強力ながん免疫療法が必要であることが明らかになり、制御性T細胞を標的とした新たながん免疫療法の試みが開始されている。

一方、これらの解析には大量の腫瘍局所サンプルが必要となり、多くの患者では実施が困難である。今後はより少ない生検検体を用いた解析や末梢血での解析により、これらのデータをサロゲートできるような解析が必要であり、現在網羅的遺伝子解析等から関連するバイオマーカーの同定に向けた試みを進めている。