近畿大学医学会特別講演抄録

「がん免疫と免疫治療」

垣　見　和　宏
免疫学　主任教授

がん免疫研究・がん免疫治療法開発の歴史

メラノーマや肺がんに対する免疫チェックポイント阻害剤治療（immune checkpoint inhibitor: ICI），メラノーマに対する腫瘍浸潤Ｔ細胞（TIL）治療とＴ細胞受容体遺伝子導入Ｔ細胞（TCR-T）治療，CLL や ALL に対するキメラ抗原受容体の遺伝子導入Ｔ細胞（CAR-T）治療が明確な抗腫瘍効果を示したことを受けて，Science 誌は2013年の“Breakthrough of the year”に“がん免疫療法（cancer immunotherapy）”を選出した．ICI の適応の拡大が進み，さらに前治療に抵抗性だった症例に対する２次治療，３次治療以降の治療としての位置づけから，ファーストライン治療としての ICI がガイドラインに登場するようになった．今では ICI ＝がん免疫治療はがん治療の中心的な役割を担っており，「がん治療」における「がん免疫」の重要性，必要性を疑う人はいなくなった．しかしながら2013年以前は，多くの腫瘍内科医はがん免疫治療を信じておらず，「がん免疫治療はダメだ，眉唾物だ」という批判的な空気が支配していた．

その理由は，数多くのがんワクチンの臨床試験などにおいて有効性を証明することができなかったことが大きい．生体には，がん細胞に対する特異的免疫応答が誘導される．しかしながら，腫瘍の退縮，増殖を抑制するだけの効果を得ることが困難であった．腫瘍内には，抗腫瘍免疫応答を抑制する環境が形成されており，免疫応答を誘導し活性化しても，その力を発揮することができないことが原因であった．2000年を過ぎたころから，抗腫瘍免疫応答を誘導するだけでは十分ではなく，免疫抑制性の環境の制御が必要であるという Paradigm Shift が起こった．2010年の米国癌学会 AACR では「All cancer therapies are immunotherapy」と題したワークショップでは，化学療法・放射線治療・手術は，直接腫瘍増殖を抑制するだけでなく，免疫を介して腫瘍増殖を制御する作用を有しており，その作用を治療に活用すべきであることが提唱された．免疫療法という特殊な治療だけではなく，あらゆる治療には，免疫応答を誘導し，あるいは免疫抑制性の環境を制御することでがん免疫応答を増強し，残存する病変に対処することが可能な作用が含まれており，その作用を治療に結びつけよう！という考え方が確認されたのである．このような地道ながん免疫研究が，現在の ICI 治療，さらに ICI と化学療法や分子標的薬との併用治療に結びついている．

ICI の作用メカニズムと免疫関連有害事象（irAE）

CTLA-4 や PD-1 分子は，いずれもＴ細胞上に発現し，Ｔ細胞受容体（TCR）シグナルの下流のリン酸化シグナルカスケードを減弱させる．そのため，抗原認識したＴ細胞の活性化が抑制される．これは抗腫瘍特異的Ｔ細胞にだけ見られる現象ではなく，自己抗原に反応するＴ細胞を抑制する末梢性自己免疫寛容のメカニズムの１つである．腫瘍特異的Ｔ細胞上に発現する PD-1 も，自己抗原特異的Ｔ細胞に発現する PD-1 もいずれも同じものであり，両者を識別可能な抗 PD-1 抗体は存在しない．したがって，がん治療目的に ICI を投与すると，腫瘍特異的Ｔ細胞の免疫抑制だけを阻害して活性化するが，自己抗原特異的Ｔ細胞はの免疫抑制は維持しているということを期待するのは虫が良すぎる話である．irAE を誘発するリスクは避けられず，抗腫瘍効果が先か，irAE が先に顕著になるか，context-dependent ということになる．ここで，腫瘍特異的Ｔ細胞に対しては，免疫チェックポイント分子による抑制に加えて，腫瘍内の免疫抑制性の環境がその作用を妨げている．化学療法や分子標的薬などの併用で免疫抑制の環境を制御することができれば，腫瘍特異的Ｔ細胞にはより大きな機能回復が認められ，自己抗原特異的Ｔ細胞による irAE と腫瘍特異的Ｔ細胞による抗腫瘍効果のバランスが，がん治療に有利に傾いてくれることを期待したい．

ネオアンチゲン特異的 TCR-T 細胞治療の開発

ICI の効果に遺伝子変異量が関連すること，特にマイクロサテライト不安定性（MSI－H）またはミスマッチ修復機構の欠損（dMMR）の固形がんを対象として，がん免疫治療の有効性が確認されたことなどから，がん抗原の主体はネオアンチゲンであると考えられ，より積極的にネオアンチゲンに対する免疫応答を誘導するためのがんワクチン治療が開発されている．米国国立がん研究所（NCI）のグループを中心に，TIL を体外で培養増殖した後，再度患者に投与する細胞療法（TIL 療法）で効果を認めた患者の TIL にはネオアンチゲン特異的Ｔ細胞が含まれており，TIL 由来のネオアンチゲン特異的 TCR

を遺伝子導入した患者のリンパ球の投与により抗腫瘍効果が得られたと報告された．このようにネオアンチゲンを標的としたがん免疫治療は，がん治療に大きく貢献できることが明らかとなり，欧米では多くのベンチャー企業がネオアンチゲン治療を目指した研究開発に参画している．

コンピューターを用いたネオアンチゲンの予測ツールの開発も盛んで，NGS データを用いた HLA のタイピング，ペプチド MHC 結合予測，ネオアンチゲン予測，TCR 解析ツールなど数多くのツールを組み合わせてネオアンチゲンの予測が試みられている．米国パーカー研究所を中心に Tumor Neoantigen Selection Alliance（TESLA）が構築され，世界的にネオアンチゲン研究者から情報を集積している．患者の HLA，予測されたネオアンチゲンペプチドと T 細胞反応性を合わせてデータベースを構築し，その情報を機械学習のデータセットとして活用することで，ネオアンチゲン予測の正確性を向上させている．我々は，がん細胞中に存在する，WES と RNA-Seq を用いた SNV 情報だけでは同定できない遺伝子変異に注目した．とりわけ，様々な変異から生じる潜在性（cryptic）ネオアンチゲンを解析するためのツールを開発している．また，非コード領域の変異や内在性レトロエレメンツの挿入による遺伝子発現の変化が，新たなネオアンチゲンの産生と腫瘍による免疫抑制性の環境形成に関与していることから，全ゲノム情報を活用した新たなネオアンチゲン解析を開発している．パッセンジャー変異が多い SNV 由来のネオアンチゲンは個々の患者固有の抗原であるが，融合遺伝子やスプライス変異，内在性レトロエレメンツなどの non-SNV 変異は，多くの患者に共通して認められる変異であることから，non-SNV 由来のネオアンチゲンは，多くのがん患者に共通のがん抗原である可能性が高く，創薬のターゲットとして非常に魅力的である．このようなユニークなネオアンチゲンの探索に注力している．

ネオアンチゲンの同定と同時に，腫瘍浸潤 T 細胞のシングルセル解析を活用したネオアンチゲン特異的 T 細胞の同定法を開発した．それらが発現する TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターに組み込み，患者の末梢血リンパに遺伝子導入して，個々の患者におけるネオアンチゲン特異的 TCR-T 細胞治療法の開発を目指している．

腫瘍内免疫応答の解析

これからのがん免疫治療は，ICI を中心に様々な免疫制御法を組み合わせた複合的な免疫治療法になると予想される．しかしながら，免疫抑制性の環境は，個々の患者において様々であり，一人一人の患者での免疫抑制のメカニズムを把握して，適切な制御法を提案することが求められる．そこで我々は，個々の患者の抗腫瘍免疫応答の理解を助けるために，免疫応答に関するシステム全体を多角的・複合的に解析し，がん免疫にかかわる複数の因子を“イムノグラム”としてレーダーチャートに描出し可視化する手法を開発した．さらに TCGA の RNA-Seq データを活用して基準値を算定し，スコア化を可能にした．このイムノグラムスコアを用いた胃がんの免疫学的分類を提案した．イムノグラムには，NGS データ以外にもさまざまなデータを組み込んで，末梢血から腫瘍細胞・腫瘍周囲環境までの腫瘍免疫の全体像を評価することが可能であり，症例毎に効果的な複合的治療方法を提案することが可能になる．フローサイトメーターや免疫組織化学に，NGS を活用したがん免疫ゲノム解析を加えることで，より詳細に網羅的に腫瘍内免疫応答を解明し，その制御因子を同定することが可能になると期待される．これからも，個々の患者の抗腫瘍免疫応答を把握し，治療法に結び続けるための努力を続けたい．

これからのがん免疫研究

これまで我々は，詳細な観察をもとに，仮説とその検証を積み重ねる腫瘍免疫学を学んできた．一方，バイオインフォマティクスやコンピューターサイエンスを駆使した解析では，網羅的な情報を先入観にとらわれることなく回答を探索する．両者が一致した時，データサイエンスが導き出した答えを仮説と検証で確認できてはじめて抗腫瘍免疫応答の評価に確信を持つことが可能になる．これからのがん免疫研究は，まさにこの両者を融合する新しいがん免疫研究として，統合的解析が必要となる．近畿大学において，たくさんの先生方と協力して，新しいがん免疫研究，がん免疫治療法の開発を推進したい．

2024年度　近畿大学医学会賞募集要項

2023年12月吉日

近畿大学医学会

会　長　松　村　　到

記

1．近畿大学医学会は，医学分野における学術研究の進歩発展と，近畿大学医学部における学術研究の奨励のために，特に顕著な研究業績を挙げた本会会員に対して，「近畿大学医学会賞」（本賞）を贈呈しています．

2．このたび，2024年度の本賞を以下の通り募集いたします．ふるってご応募下さい．

3．対象者は，2024年度の本会会員です．ただし，医学部の教授は除きます．

4．応募論文は，2021年から2023年の間に発表され，応募時に被引用回数が10回以上あり，対象者が筆頭著者である英文論文です．ただし，主に近畿大学で実施された研究を内容とするものに限ります．

5．対象者は，1論文のみを応募できます．

6．応募に際しては以下の書類を，2024年4月5日（金）までに，医学会事務局にご提出下さい．

　1）論文審査願（様式1）

　2）応募論文別刷

　3）被引用回数を明示するもの

　　（ウェブサイトの Web of Science で，応募論文の被引用回数を明示するページのプリントアウト）

7．さらに本賞の受賞者から選考委員会において1名を選出し，医学会会長賞を贈呈します．医学会会長賞の受賞者には，医学会学術講演会において記念講演を行ってもらいます．

8．なお原則として，過去の本賞，または医学会奨励賞の受賞論文は対象外とします．

2024年度　近畿大学医学会奨励賞募集要項

2023年12月吉日

近畿大学医学会

会　長　松　村　　到

記

1．近畿大学医学会は，医学分野における学術研究の進歩発展と，近畿大学医学部における若手の学術研究の奨励のために，顕著な研究業績を挙げた本会の若手会員に対して，「近畿大学医学会奨励賞」（本賞）を贈呈しています．

2．このたび，2024年度の本賞を以下の通り募集いたします．ふるってご応募下さい．

3．対象者は，2024年4月1日現在，満35歳以下の本会会員です．

4．応募論文は，2023年に Impact Factor 3.0 以上の雑誌に掲載された，対象者が筆頭著者である原著英文論文です．ただし，主に近畿大学で実施された研究を内容とするものに限ります．

5．対象者は，1論文のみを応募できます．

6．応募に際しては以下の書類を，2024年4月5日（金）までに，医学会事務局にご提出下さい．

　1）論文審査願（様式2）

　2）応募論文別刷

なお，様式1と様式2は医学会事務局に用意してあります．