

## 複合免疫療法

### 第3回 腫瘍抗原特異的CTLの誘導・ 活性維持を軸とした複合免疫療法

武田洋平

Yohei TAKEDA

北海道大学大学院医学研究院  
分子病理学教室ワクチン免疫学グループ  
(現所属：帯広畜産大学グローバル  
アグロメディシン研究センター)  
特任助教

松本美佐子

Misako MATSUMOTO

北海道大学大学院医学研究院  
分子病理学教室  
ワクチン免疫学グループ 特任教授

瀬谷 司

Tsukasa SEYA

北海道大学大学院医学研究院  
分子病理学教室  
ワクチン免疫学グループ 特任教授

#### はじめに - 複合免疫療法の必要性

現在、がん免疫療法では免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint inhibitor : ICI)をはじめ、抗腫瘍アジュバント、がん抗原ワクチン療法、CAR-T細胞療法、腫瘍溶解性ウイルス療法、抗体医薬や分子標的薬など多彩なコンセプトに基づくアプローチがなされている。しかし、高い有効性を示す抗PD-1/PD-L1抗体療法においてもその奏効率は20～30%程度に留まっている<sup>1)</sup>。この不応答性の一要因として、PD-1/PD-L1阻害はすでに誘導されている細胞傷害性T細胞(cytotoxic T-lymphocyte : CTL)に作用する一方、ナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞からのCTL誘導(クロスプライミング)作用を有さないことが挙げられる。そのため、内因性の免疫刺激が乏しい腫瘍では単独の抗PD-1/PD-L1抗体療法は奏効しないと考えられる。また腫瘍内微小環境は不均一であり、腫瘍細胞の表現型や腫瘍内浸潤細胞の種類や分布は多岐にわたる。このようにさまざまな要因が絡み合う腫瘍性疾患においては、個々の治療の特性を活かし、互いの作用を相加・相乗的に増強し得る複合免疫療法が効果的な戦略となる。

#### 腫瘍特異的 CTL の誘導

抗腫瘍免疫においてCTLは特に重要なエフェクター細胞であり、効果的な腫瘍特異的CTLの誘導や活性の維持が治療奏効の鍵となる。ナイーブCD8<sup>+</sup>T細胞からのCTL誘導には、①クロスプライミングを担うCD141<sup>+</sup>樹状細胞(dendritic cell : DC)の成熟化、②腫瘍抗原のDCへの供給、の2点が必須となる。①に

対するアプローチとして、われわれは自然免疫受容体であるToll様受容体(Toll-like receptor : TLR)3がCD141<sup>+</sup>DCに選択的に高発現していること、TLR3シグナルにより成熟化したDCは高いクロスプライミング能を有することに着目し、TLR3特異的アジュバントである「ARNAX」を開発した<sup>2)</sup>。ARNAXは局所のDCにのみ作用し、過剰なサイトカイン血症を誘発することなくDCの成熟化を誘導可能である。ARNAXはマウス実験において、モデル抗原である卵白アルブミン(ovalbumin : OVA)との併用によりPD-L1阻害不応答性のOVA陽性腫瘍を著明に退縮させた。また、抗PD-L1抗体との併用によりさらに腫瘍退縮作用は増強した。その際、リンパ組織でのARNAX誘導性クロスプライミングは抗PD-L1抗体の併用で著明に増強していた<sup>3)</sup>。PD-L1は腫瘍細胞のみならず種々の免疫細胞にも発現し免疫抑制に関与するため<sup>4)</sup>、アジュバントとの併用では、阻害抗体はエフェクター相(=腫瘍組織)に加えプライミング相(=リンパ組織)にも作用し、より効果的な複合効果が得られる。②に対するアプローチとしては、がん抗原ワクチン(全長蛋白や複合長鎖ペプチド、DCへの選択性を付与したDEC205抗体などとの融合蛋白など)が挙げられる。最近ではwhole-exome sequencingの手法を用いたテラーメイド抗原も試行され、メラノーマ患者における長鎖ペプチドとTLR3アジュバントとの併用治療では効果的な腫瘍退縮が報告されている<sup>5)</sup>。放射線療法や腫瘍溶解性ウイルス、一部の化学療法は腫瘍を破壊し内因性の抗原および免疫刺激分子(damage-associated molecular pattern :