



イムノグラムについて 教えてください

垣見和宏 Kazuhiro KAKIMI

東京大学医学部附属病院免疫細胞治療学講座 特任教授
理化学研究所医科学イノベーションハブ
がん免疫データ多層統合ユニット ユニットリーダー



がん免疫サイクル

腫瘍細胞は生物進化に似たメカニズムで発生し、多様性に富むため、腫瘍組織は不均質である。免疫細胞にも多様な細胞が含まれ、それぞれに機能と分化が異なるサブポピュレーションが存在する。両者のダイナミックな相互作用は、生体の環境下において経時的な変化と解剖学的な影響を受けることから、非常に複雑であり、その解析は容易ではない。そこで、生体内の抗腫瘍免疫応答を、ダイナミックなシステムとして捉えて評価する手法が求められている。「がん免疫サイクル(cancer-immunity cycle)」は抗腫瘍免疫応答を一連のサイクルとして評価する有用な概念の1つであり、腫瘍特異的T細胞による抗腫瘍免疫応答を次の7つのステップで説明している¹⁾。①腫瘍抗原の放出、②抗原提示細胞(antigen presenting cell : APC)による腫瘍抗原の取り込みとリンパ節への遊走、③T細胞への抗原提示と抗原特異的T細胞の活性化、④活性化T細胞の遊走、⑤腫瘍組織への浸潤、⑥腫瘍細胞の認識、⑦攻撃。T細胞に攻撃され細胞死を起こした腫瘍細胞は新たな腫瘍抗原を放出し、①に戻る。この一連のサイクルにおいて、いずれのステップが障害されても効果的な抗腫瘍免疫応答の誘導が困難となり、がんは免疫監視機構から逃避する。

がん免疫セットポイント

腫瘍免疫にはある閾値が存在し、それを超えるとがん免疫サイクルが進行し、抗腫瘍免疫応答が誘導され、患者が免疫療法に反応すると考えられる。遺伝的素因、年齢、腸内細菌叢、ウイルス感染、日光照射などの環境因子、代謝、食事・運動、併用薬による免疫修飾など多様な因子が、免疫に関連するサイトカインや細胞の制御にかかわっており、これらの免疫応答を誘導する因子と抑制する因子のバランスによって個々の患者ごとの閾値が規定される。この閾値は、抗腫瘍免疫応答を誘導しやすい患者、そうでない患者で個々の患者ごとに異なることから、がん免疫セットポイントとして評価することが提案されている²⁾。これらの因子の微妙なバランスによって成立している腫瘍免疫反応は、ベル型のカーブを呈すると考えられ、鍵となる因子を同定できれば、その因子を制御することで、腫瘍内の免疫応答を変化させ、non-inflamedタイプの腫瘍をinflamedタイプに変化させることが可能になると期待される(図1)²⁾。

がん免疫サイクルを反映する イムノグラム

効果的ながん免疫療法の実現のためには、個々の患者におけるがん免疫相互作用を把握することが重要である。Blankらは、がん免疫にかかわる複数の因子を“イ