

A cell death-based strategy for immunotherapy of cancer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/36823

【研究紹介】

細胞死に基づくがん免疫治療ストラテジー

A cell death-based strategy for immunotherapy of cancer

福井大学大学院医学系研究科内科学(2)領域
中 本 安 成

はじめに

肝細胞がん(肝がん)に対する局所療法として、手術療法および経皮的ラジオ波焼灼療法が行われて高い治療成績が得られている。しかし、多くの固形がんとは異なり肝がん治療における問題点として、根治的な局所療法の後に高率に再発するという特徴がある。この原因として、肝臓の発がんポテンシャルに関する研究¹⁾から、大半を占めるB型、C型肝炎においてもウイルス遺伝子産物の示す発がん活性に加えて、宿主側因子として数十年に及ぶ持続性の炎症が肝臓全体の発がん率を著明に亢進していること(高がん化状態)が明らかになってきた^{2,4)}。つまり、局所治療を行っても非がん組織から多中心性に発がんしてくる病変に対する後追いとなってしまっている。そこで、予防的治療ストラテジーとしてがん細胞に対する抗腫瘍免疫の賦活化を細胞死(アポトーシス)に基づいて行う手法(図1)について、金子周一教授(恒常性制御学)、向田直史教授(がん進展制御研究所)のご指導のもとで取り組んできた。

1. 免疫遺伝子治療

特定の遺伝子のもつ機能的特徴を利用して腫瘍細胞を治療する方法に関しては多くの基礎的、前臨床的検討が進められている。なかでも自殺遺伝子といわれる遺伝子産物が直接的に細胞を傷害する作用(殺細胞効果)を利用する方法に注目してきた。しかしこれまでのところ、自殺遺伝子の作用だけでは腫瘍細胞を完全に排除するまでには至っておらず、治療後に少数でも腫瘍細胞が残存すれば急速に再増殖してくることが問題となっている。この自殺遺伝子治療後に残存する腫瘍細胞は腫瘍内や周囲組織に散在しているものと予想され、同様な直接的細胞障害作用によって完全に排除することは困難であると考えられる。これに対して、我々は腫瘍細胞に対する生体の免疫反応を賦活することによって治療効果を向上させる免疫遺伝子治療を目指している。

遺伝子のデリバリーには、多くの細胞への導入効率にすぐれているという点から組換えアデノウイルスベクターを用いてきた。導入する免疫賦活分子として、悪性腫瘍に対して種々のサイトカイン、ケモカイン、補助刺激分子などが試みられているが、我々はケモカインである単球走化活性因子(MCP-1/CCL2: monocyte chemoattractant protein-1)に注目している。MCP-1は、その名の通り単球、マクロファージの炎症部位、腫瘍組織への浸潤および活性化を誘導する作用を示すとともに、ヘルパーTリンパ球のTh1/Th2バランスや樹状細胞などの抗原提示細胞の

活性化に関与することが報告されており、腫瘍免疫においてキーとなる分子と考えられる。

そこで、MCP-1および自殺遺伝子herpes simplex virus thymidine kinase (HSV-tk)を同時に発現するベクターを開発するために、CAGプロモータの下流にencephalomyocarditis virusのinternal ribosomal entry site (IRES)を用いるbicistronicシステムを採用した(組換えアデノウイルスベクターAd-tk-MCP1)⁵⁾。治療効果はマウスモデルにおいて検討した。自殺遺伝子HSV-tkを発現するベクターAd-tkの単独投与では弱い増殖抑制効果を認め、両方を発現するAd-tk-MCP1にはおいては著明な増殖抑制が認められた。これより、自殺遺伝子とケモカインを同時に発現するベクターを用いた免疫遺伝子治療が肝がんモデルにおいて極めて有効であることが示された。さらにマクロファージの抑制物質であるcarrageenanの投与によって、治療効果がマクロファージ依存性であることが分かった。以上の結果より、組換えアデノウイルスベクターAd-tk-MCP1は、マクロファージの活性化を介して肝がんに対する著明な抗腫瘍効果を発揮することが示された⁶⁾。

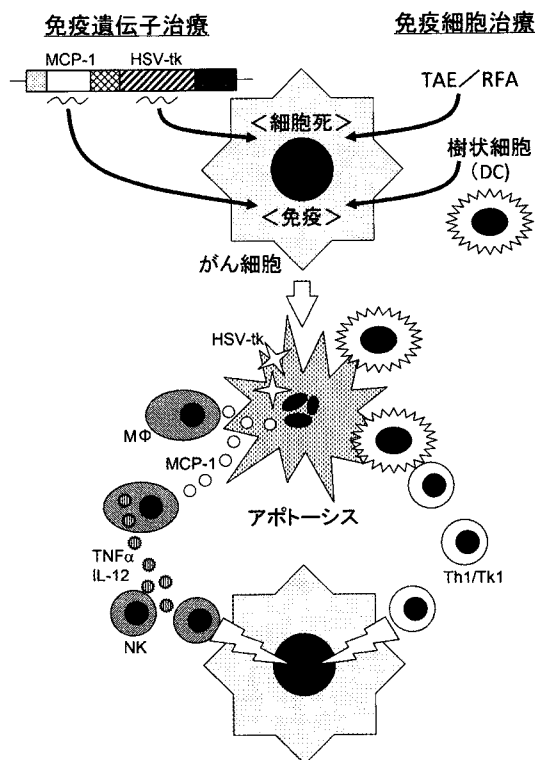


図1. 細胞死(アポトーシス)に基づいたがん免疫の賦活化

次に、組換えアデノウイルスベクターによって誘導される抗腫瘍効果に関して、肝がんの再発を制御する作用があるかを検討する目的で肝がん細胞の再移植実験を行った。結果として、肝がんを自殺遺伝子とケモカインを同時に発現するベクターAd-tk-MCP1で排除したマウスにおいて、再移植に対する予防効果を発揮した。さらに、免疫機序を検討する目的で、NK細胞を抑制するAGM1 (抗asialo GM1) 抗体を用いたところ再発予防効果が抑制されることが示された。これより、ベクターAd-tk-MCP1が誘導する免疫反応には肝がんに対する再発抑制効果があり、その機序はNK細胞を介することが明らかになった⁷⁾。さらに、元来は分泌型であるMCP-1分子を細胞膜結合型に改変することによって治療効果が向上することも見出した⁸⁾。また、別のケモカイン (MIP-1 α /CCL3) 製剤にもアポトーシスに基づいた抗腫瘍効果があることを観察している⁹⁾。

これらの結果から、自殺遺伝子によってアポトーシスに陥った腫瘍細胞が同時にケモカインMCP-1を産生することによって、マクロファージが腫瘍組織へ動員されアポトーシス細胞を認識して活性化し抗腫瘍効果を発揮したものと予想される。そして、再発予防の原動力としてはNK細胞を中心とする自然免疫が深く関与しており、今後の免疫治療を展開する上で新たな選択肢を示唆するものである。

2. 免疫細胞治療

がんに対する細胞免疫学の手法を用いた臨床試験において、明らかな治療効果を発揮したものとして、転移性前立腺がんに対するsipuleucel-T (APC 8015) と呼ばれる樹状細胞 (DC: dendritic cell) 製剤がある。血液中の抗原提示細胞をGM-CSF存在下にprostatic acid phosphatase (PAP) の融合タンパクをがん抗原として培養したものである。第Ⅲ相試験が行われた結果、4ヵ月の延命効果を示すことが確認された (NEJM 363: 411, 2010)。その成果を踏まえて、米国FDAによって転移性前立腺がんに対する適応が承認された。さらに、2011年のノーベル医学生理学賞が樹状細胞の発見者であるRalph M. Steinman博士に授与されたことは、樹状細胞治療の臨床医学への応用を強く予感させるものであり、我々が進めてきた肝がんに対する臨床研究を含めて樹状細胞治療について概説する。

樹状細胞治療の開発においては、肝がんに対する現行の局所治療と併用する手法を用いていた。その根拠としては、樹状細胞がアポトーシスを認識すると活性、成熟化して抗腫瘍免疫を亢進する可能性が示唆されていることである (Nature 392: 86, 1998; Nat. Med. 13: 54, 2007)。そして、肝動脈塞栓療法 (TAE) によるアポトーシスが起りつつある肝がん組織の内部に、血管カテーテルを用いて樹状細胞を導入する新規のがん免疫療法に関する安全性臨床研究を実施した¹⁰⁾。累積生存率などに関して明らかな治療効果は認められなかったが、肝予備能の低下した肝がん患者に対して安全に実施できることが示された。

さらに、樹状細胞の調製法に改良を加える目的で、GM-CSFとIL-4で誘導した未熟樹状細胞を、GMPグレードのペプチドや免疫賦活物質によって刺激した際の表面マーカーの発現を検討した。ペプチド刺激としては、大腸がん、膵がん、頭頸部・泌尿器科領域悪性腫瘍に対するペプチドワクチンとして試みられているSART-3を用いた。ペプチド刺激によって、CD83の発現に反映される活性化・成熟度は変化しなかったが、免疫賦活物質OK-432によって刺激すると、CD11c陽性のミエロイドDCへの分化が促進され高いレベルでCD83を発現した。これより、追加刺激によって樹状細胞の分化、活性化が調整されることが分かった。そこで、調製法の異なる樹状細胞を用いて、TAEの際に血管カテーテルを介して肝がん組織に投与する安全性臨床研究を実施した。その結果、ペプチド刺激またはOK-432刺激によって調製した樹状細胞とTAEを併用する治療法の安全性が示された。さらに、投与後12ヵ月における肝がんの再発率を比較すると、OK-432刺激樹状細胞によって再発が顕著に抑制されることが示された。これらの結果より、樹状細胞調製法の工夫によって肝がんの再発 (二次発がん) 制御をめざした抗腫瘍免疫を誘導する手法に発展することが示された¹¹⁾。

展 望

免疫治療の意義づけと今後の展望においてインパクトを呈示する事実として、がん免疫を制御するチェックポイント分子PD-1に対する抗体薬の驚異的な治療効果が最近になって報告された (NEJM 366: 2443, 2012; NEJM 369: 122, 2013)。既存または開発中の多くの治療法との併用によってさらなる展開が期待されている。また、国内においても2013年11月20日には、再生医療等の安全性の確保等に関する法律、が国会で可決された。これによって、まず臨床研究などの目的において許可を受けた外部機関が治療用の細胞 (薬) を加工し大学などへ提供することが可能となった。免疫細胞を含めた細胞治療開発が先進医療、治験そして標準化に向けて産官学の連携体制のもとで加速する新たなロードマップとして期待されている。

参 考 文 献

- 1) Nakamoto Y, Kaneko S. Curr. Mol. Med. 2003; 3: 537.
- 2) Nakamoto Y, Guidotti LG, et al. J. Exp. Med. 1998; 188: 341.
- 3) Nakamoto Y, Kaneko S, et al. J. Exp. Med. 2002; 196: 1105.
- 4) Nakamoto Y, Suda T, et al. Cancer Res. 2004; 64: 3326.
- 5) Sakai Y, Kaneko S, et al. Cancer Gene Ther. 2001; 8: 695.
- 6) Tsuchiyama T, Kaneko S, et al. Cancer Gene Ther. 2003; 10: 260.
- 7) Tsuchiyama T, Nakamoto Y, et al. J. Immunol. 2007; 178: 574.
- 8) Marukawa Y, Nakamoto Y, et al. Cancer Gene Ther. 2012; 19: 312.
- 9) Iida N, Nakamoto Y, et al. Cancer Res. 2010; 70: 6556.
- 10) Nakamoto Y, Mizukoshi E, et al. Clin. Exp. Immunol. 2007; 147: 296.
- 11) Nakamoto Y, Mizukoshi E, et al. Clin. Exp. Immunol. 2011; 163: 165.