

OPINION

癌免疫療法における TME 調整の必要性

福島県立医科大学
地域包括的癌診療研究講座・消化管外科学 教授

柴田 昌彦



はじめに

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI : Immune Checkpoint Inhibitor) の登場により多くの癌治療における治療アルゴリズムが大きく変化してきた。しかしながら ICI はすべての患者で有効ではなく、その効果はさまざまである。さらに治療後に急速に増悪する Hyperprogressive disease (HPD) を示す症例もあり治療では注意を要する。このような ICI の有効性を予測する因子としては PD-L1 などの分子の発現や腫瘍浸潤リンパ球 (TIL : Tumor Infiltrating Lymphocytes) の浸潤程度など癌局所の TME (Tumor microenvironment) が重要とされている。TME にはさまざまな免疫抑制細胞や VEGF (vascular endothelial growth factor) をはじめとするさまざまな液性分子が産生されて細胞性免疫による腫瘍制御を阻害し、腫瘍の進展と遠隔転移の出現をもたらす。ICI をはじめとする癌免疫療法の効果を増強するために TME で起きていることを研究し、それを癌免疫療法に感受性が高い形に変化させることがさらに強力な治療の実現に重要かもしれない。

VEGF¹⁾

腫瘍に特徴的な血管の構築は古くから固形腫瘍の重要なターゲットとして注目されてきた。VEGF によって腫瘍で新生された血管はその構造から、極度に蛇行して存在するために健常の血管と比べて血流は低下し、TME への糖と酸素の供給が低下し TME での乳酸が蓄積され酸性に傾く。また血流の低下に伴い樹状細胞 (DC : Dendritic cell) や CD8陽性 T リンパ球 (障害性 T 細胞、CTL : cytotoxic T cell) の血管外への遊出と TME への浸潤も阻害され、さらに浸潤した CTL は糖の低下、乳酸、酸性化の影響で活性を失うこととなる。また血管透過性が亢進するためその結果 TME の間質圧が上昇するために血流からの DC や CTL などの間質への流入を阻害し、逆に腫瘍細胞の血管内への流入が増加し遠隔転移の端緒となる。われわれの研究でも血中の VEGF 濃度が種々の癌患者で上昇し、その進行度、免疫能、栄養状態と負の関係にあることがわかり、これらの現象の一端を見ているものと考えた。さらに後述する代表的な免疫抑制細胞である調節性 T 細胞 (Treg : regulatory T cells)、骨髄由来免

疫抑制細胞（MDSC：myeloid-derived suppressor cells）、腫瘍関連マクロファージ（TAM：tumor associated macrophages）はそれぞれ VEGF-R2、VEGF-R1、VEGF-R2の VEGF 受容体を有しており、VEGF によりこれらの細胞の活性化、増殖に関わって免疫抑制が増強される。また DC で抗原提示に重要な成熟過程は VEGF で阻害され、1 型マクロファージから VEGF により免疫抑制に関わる 2 型マクロファージに分化される。VEGF は腫瘍細胞や Treg からの産生が主体であり、特に後者が ICI 抵抗性や HPD に大きく関わると推測されている（図 1）。

マクロファージ

TME において TAM は免疫抑制をはじめさまざまな働きを展開する。アミノ酸の代謝としては Arginine を消費し枯渇させ、IDO 反応により Tryptophan が低下し Kynurenin が増加するため免疫抑制が出現する。脂肪代謝としてはアラキドン酸カスケードを介して炎症の発現と収束に関わる。

Regulatory T cells (Treg)

TME においてさまざまな免疫抑制システムが働くとされる。樹状細胞の CTLA (cytotoxic lymphocyte antigen) -4、ICOS (inducible T-cell co-stimulator)、LAG-3 (lymphocyte activation gene-3) などのチェックポイント分子の発現を通じて免疫抑制が出現する。TME では glucose、glutamine、tryptophan の低下と乳酸、kynurenin の増加によって Treg の活性化と CTL の不活性化が出現する。また前述した TME での Hypoxia、糖の低下、乳酸の増加と産生状態は CTL とは異なり Treg ではこれらに対して耐性と考えられ、進行に伴う結果として CTL 減少と Treg の増加という免疫抑制の環境が完成される。

MDSC

ICI の効果が十分に認められなかった症例では MDSC が高値であることが報告されている。DC、CTL、B リンパ球、NK 細胞、Treg 細胞といった多岐にわたる細胞に対して広範で強力な免疫抑制機構を形成する。また MDSC は CTL に対して有害で MDSC 自身の増殖と VEGF の upregulation をもたらす ROS (reactive oxygen species) を産生する。また MDSC は脂肪組織での存在はその炎症性 mediator の存在と合わせて知られており、肥満患者で増加する癌発症リスクとの関連を指摘されている。さらに MDSC はその誘導・活性化因子として重要な慢性炎症との関係において Alzheimer 病をはじめとするエイジング関連因子としても注目されている。また MDSC は妊娠においてその重要な免疫抑制メカニズムが妊娠の継続、流産の防止、胎児の発達不全の予防などに必須の役割を演じているとも報告されている²⁾。

より強力な癌免疫療法を実現するためには

第一に考慮したいのは VEGF の抑制・阻害でなかろうか。VEGF を抑制することにより TME に酸素、糖や CTL、DC といった宿主の免疫細胞の浸潤が上昇する。これによって低酸素とそれに伴う HIF (hypoxia inducible transcription factor) -1 α の活性が低下し、DC の健全な成熟化や CTL の活性化も回復する。また VEGF 受容体を介した TAM、Treg、MDSC といった免疫抑制細胞の活性化と増殖が抑制されると期待される。ICI と VEGF 阻害薬の併用に関する試験はすでに多く行われているが、現時点では VEGF 阻害薬の上乗せ効果が証明された試験は多くないようである。それを考えると VEGF 以外の宿主免疫能の阻害因子をターゲットとして ICI と併用を考えなければ

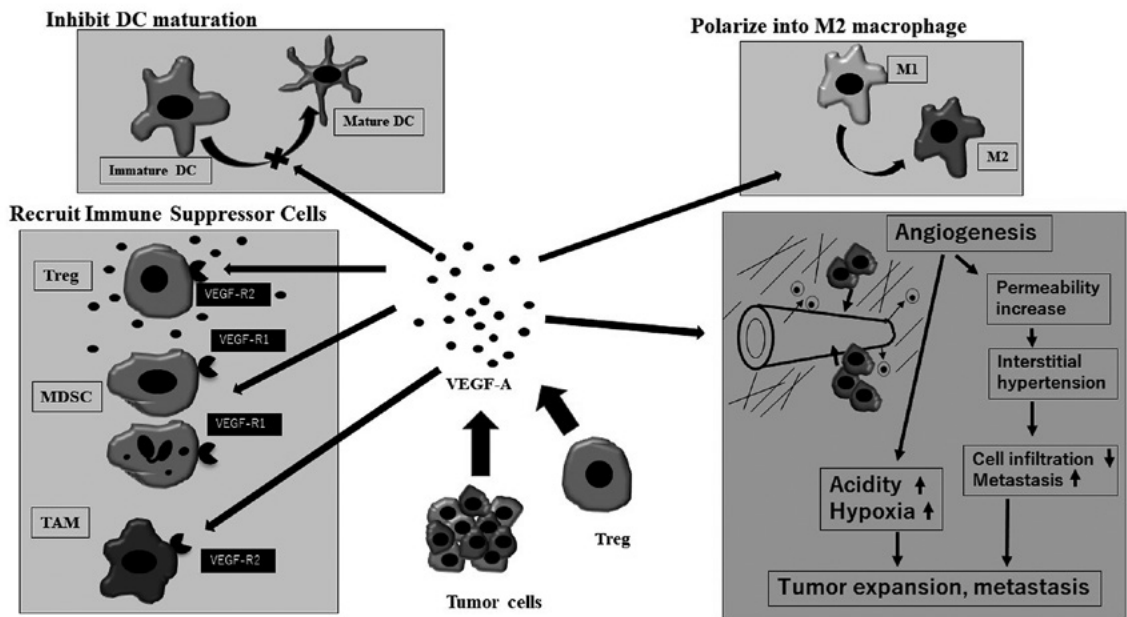


図1

ばならないのかもしれない。いずれにしろ、これからオープンされる臨床試験の結果にも期待したい。

これまで MDSC が癌免疫療法の強力な阻害因子であることは多くの研究者が認めるところである。MDSC を阻害する治療法については DC や単球に分化させる方法、直接化学療法薬で死滅させる方法、前述した VEGF を阻害する方法などが考えられているが、ICI との併用試験などは十分に行われていないと認識している。

今後の ICI を用いた治療に何が求められるか、TME におけるさまざまな基礎研究の結果などを踏まえて、新しい形で確立されるのを期待したい。

文献

- 1) Shibata M, Kono K, Takenoshita S. Inhibiting VEGF in cancer immunotherapy. Clin Immunol Comm 2: 12-16, 2022.
- 2) Shibata M, Inukai A, Yoshimori D, et al. Metabolic impact of immune-suppressor cells in cancer patients. J Surg Res 5: 134-144, 2022.