

# 免疫チェックポイント阻害薬の効果を左右する腫瘍微小環境

西井和也<sup>a\*</sup>, 大橋圭明<sup>b</sup>, 木浦勝行<sup>b</sup>

<sup>a</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学, <sup>b</sup>岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科

## Tumor microenvironment affecting the effect of immuno-checkpoint inhibitors

Kazuya Nishii<sup>a\*</sup>, Kadoaki Ohashi<sup>b</sup>, Katsuyuki Kiura<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences,

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Okayama University Hospital

### はじめに

腫瘍は生体内で腫瘍細胞単独で存在しているわけではなく、間質細胞等とともに腫瘍組織を形成している。腫瘍組織が肉眼的に確認できる時点で既に数十～百万個以上の腫瘍細胞とその倍以上の間質細胞が存在しているとされる<sup>1)</sup>。どのように腫瘍細胞が免疫細胞の監視をかいぐり、自らの周囲に腫瘍微小環境(tumor micro environment : TME)を形成するかについてはまだ未解明の部分も多い。腫瘍微小環境とは狭義には腫瘍組織における腫瘍細胞を取り巻く環境を指すが、その動態を理解する為には、それらが常に他の正常細胞・組織からさまざまな影響を受けていることも考慮する必要がある。私たちの身体にはもともと腫瘍を排除する為の腫瘍免疫が備わっているが、腫瘍微小環境では様々なメカニズムにより腫瘍免疫が抑制されている。腫瘍細胞そのものが腫瘍免疫を抑制していることに加え、腫瘍微小環境を構成している非腫瘍細胞の重要な役割が徐々に明らかとなっており、

免疫チェックポイント阻害薬(immuno-checkpoint-inhibitor : ICI)の効果は腫瘍微小環境に大きく影響を受ける。本稿では腫瘍微小環境と免疫チェックポイント阻害薬の関係について概説する。

### 腫瘍微小環境の特徴

腫瘍細胞は盛んに分裂するため多くのエネルギーを必要とし、有酸素下でもATPを産生するために効率の悪い解糖系を利用している(Warburg効果)<sup>2)</sup>。しかし、腫瘍組織の血管・リンパ系は不完全で多くの場合腫瘍組織の旺盛なグルコース消費を賄うことが出来ない。また、グルコースは解糖系で代謝された後にミトコンドリアに入ることなく乳酸に変換される。その結果、腫瘍細胞周囲は低グルコース、高乳酸、低pH、低酸素状態となり<sup>3)</sup>、腫瘍細胞と同様にグルコースを主なエネルギー源としている細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte : CTL)は疲弊しやすい。対照的に制御性T細胞(regulatory T lymphocyte : T-reg)は脂肪酸をエネルギー源とすることが出来るため活動性が維持され、CTLによる抗腫瘍免疫は抑制されてしまう<sup>4)</sup>。以上踏まえると、腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte : TIL)中にどれだけ疲

弊していないCTLが存在しているかが抗腫瘍効果を発揮するうえで重要となる。また、TMEを形成する細胞として、T細胞以外にも腫瘍関連マクロファージ(tumor associated macrophage : TAM)、骨髄由来免疫抑制細胞(myeloid-derived suppressor cells : MDSC)および腫瘍関連線維芽細胞(cancer-associated fibroblast : CAF)といった腫瘍免疫に抑制的に働く細胞が存在する。特にCAFは近年腫瘍組織を支持する働きだけではなく炎症・免疫に関わるサイトカインであるIL-6を介して腫瘍免疫抑制に関わっていることが報告されている<sup>5)</sup>。TMEは均一な組織ではなく腫瘍細胞の種類や、腫瘍組織の存在部位、腫瘍組織の大きさ、抗腫瘍免疫能などによって変化する多様性に富んだ組織である。

### 免疫チェックポイント阻害薬の効果を左右する腫瘍微小環境と治療戦略

ICIの開発とその後の臨床応用はがん治療に革命的な変化をもたらした2018年ノーベル生理学・医学賞受賞へとつながった<sup>6,7)</sup>。ただ、その一方で奏効率が15%程度と高いことが重要な課題となっている。ICIの効果を左右する因子として、①腫瘍細胞のPD-L1(programmed cell death ligand 1)の発現、②腫瘍細胞

平成31年1月4日受理  
 \*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
 電話 : 086-235-7227  
 FAX : 086-232-8226  
 E-mail : k.n2112@gmail.com

と正常細胞の遺伝的差異 (tumor mutation burden : TMB), ③ TME での TIL の存在が提唱されている<sup>8)</sup> (図 1). その中で PD-L1 の発現や TMB を直接高める方法は現在のところ確立されていない. 一方で, TME を変化させることで抗腫瘍免疫が活性化する可能性があり, TME が新規治療標的として注目されている.

TME は, 腫瘍組織ごとに TIL などの免疫細胞が多いかどうかなど

様々な特徴がある. 免疫細胞が盛んに浸潤し抗腫瘍免疫が作用しやすい腫瘍を hot tumor, 逆に作用しにくい腫瘍を cold tumor と呼んでいる<sup>9)</sup> (図 2). 一般的に ICI は cold tumor での奏効率が低く, cold tumor をいかに hot tumor へと変化させるかが ICI の効果を高めるカギであると期待されている. Hot tumor へと変化させる方法として, ① TME の免疫抑制系細胞の除去もしくは② TME

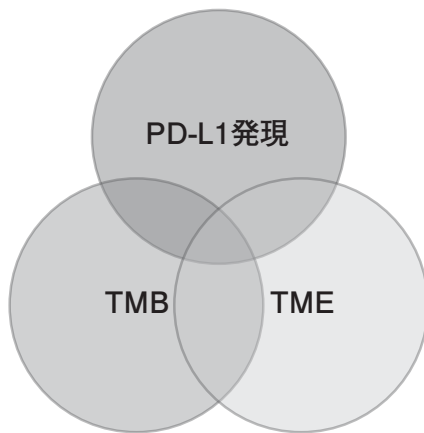
への抗腫瘍免疫細胞の誘導と維持の 2 つの戦略に大別される.

### 1. TME の免疫抑制系細胞の除去

T-reg は TME における免疫抑制系細胞の代表的なもので, 抗 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4) 抗体は T-reg の CTLA-4 に結合し抗体依存性細胞傷害 (antibody dependent cellular cytotoxicity : ADCC) によって T-reg を除去する<sup>10)</sup>. TME に浸潤し活性化した T-reg 細胞表面には CTLA-4 が高発現していることが知られており, 抗 CTLA-4 抗体による T-reg 除去は非常に理にかなった方法と言える. 今後 TAM, MDSC や CAF など他の免疫抑制系細胞を治療標的とするため, 特異的な細胞表面マーカーの同定が望まれる.

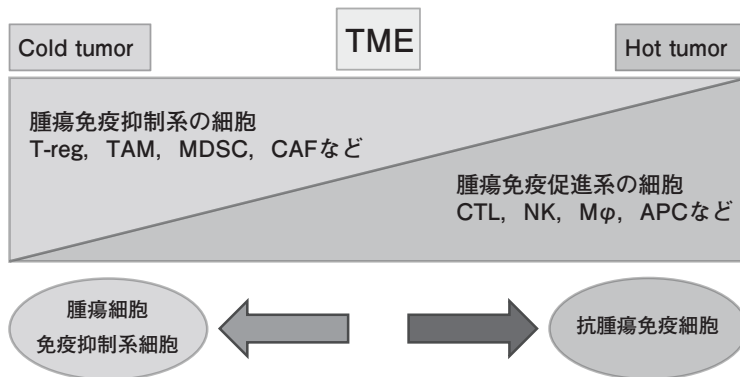
### 2. TME への抗腫瘍免疫細胞の誘導と維持

前述の抗 CTLA-4 抗体には抗原提示細胞 (antigen presenting cell : APC) による CTL 活性化 (priming phase) を増強し, TME への CTL 浸潤を促進する作用もある<sup>11)</sup>. CTL が腫瘍を標的とする際に目印となるがん抗原 (tumor antigens : TA) そのものを増やす試みとして, 腫瘍局所への放射線照射<sup>12)</sup>, ウイルスベクターを用いた腫瘍細胞の免疫原性細胞死 (immunologic-cell death) の誘導<sup>13)</sup>, 共通抗原 (shared-antigen) を用いたがんワクチンの投与<sup>14)</sup> などが試みられている. その他のアプローチとして CTL そのものに遺伝子改変操作を行い, 腫瘍特異抗原を認識するキメラ抗原受容体発現 T 細胞 (chimeric antigen receptor T cell : CAR-T 細胞) 療法が一部癌腫で劇的な効果を示し, 保険承認されている<sup>15)</sup>. また, CTL の代謝そのものに作用し TME での CTL 疲弊を解除する試みも行われている. 糖尿病薬であるメトホルミン (metformin) 投与に



文献8)より一部化改変  
PD-L1 : Programmed cell death ligand 1, TMB : Tumormutation burden,  
TME : Tumormicroenvironment

図 1 免疫チェックポイント阻害薬の効果を左右する因子



腫瘍微小環境の免疫状態は腫瘍細胞, 免疫抑制細胞と抗腫瘍免疫細胞の働きによって変化する  
TME : Tumormicroenvironment, T-reg : Regulatory T lymphocyte,  
TAM : Tumorassociated macrophage, MDSC : Myeloid-derived suppressor cells,  
CAF : Cancer-associated fibroblast, CTL : Cytotoxic T lymphocyte, NK : Natural killer cell,  
Mφ : Macrophage, APC : Antigen presenting cell

図 2 Cold tumor と Hot tumor

よって、CTL 疲弊を解除し、抗腫瘍免疫を増強できることが前臨床研究で示され<sup>16)</sup>、現在岡山大学病院を中心にメトホルミンとニボルマブ併用の臨床試験が行われている<sup>17)</sup>。

## 今後の展望

腫瘍細胞は非常に複雑で多様性に富んだ TME を形成している。今後は腫瘍免疫からの逃避機構、TME の状態など個別の病態に応じて腫瘍免疫療法を選択する時代が訪れると期待されている。腫瘍免疫の臨床応用は今まさに始まったところであり、より多くの難治性腫瘍を根絶する革新的治療の実用化が期待される。

## 文 献

- 1) Cirri P, Chiarugi P : Cancer associated fibroblasts : the dark side of the coin. *Am J Cancer Res* (2011) 1, 482-497.
- 2) Liberti MV, Locasale JW : The Warburg Effect : How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci* (2016) 41, 211-218.
- 3) Cairns RA, Harris IS, Mak TW : Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* (2011) 11, 85-95.
- 4) Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, Buck MD, Noguchi T, et al. : Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell* (2015) 162, 1229-1241.
- 5) Kato T, Noma K, Ohara T, Kashima H, Katsura Y, et al. : Cancer-Associated Fibroblasts Affect Intratumoral CD8+ and FoxP3+ T Cells Via IL6 in the Tumor Microenvironment. *Clin Cancer Res* (2018) 24, 4820-4833.
- 6) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T : Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* (1992) 11, 3887-3895.
- 7) Leach DR, Krummel MF, Allison JP : Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* (1996) 271, 1734-1736.
- 8) Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM : Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* (2016) 16, 275-287.
- 9) Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ : Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res* (2015) 75, 2139-2145.
- 10) Frederick V, Andrew F, Kevin L, Kroopa J, Rachel R, et al. : Fc Effector Function Contributes to the Activity of Human Anti-CTLA-4 Antibodies. *Cancer Cell* (2018) 33, 649-663.
- 11) Pedicord VA, Monalvo W, Leiner IM, Allison JP : Single dose of anti-CTLA-4 enhances CD8+ T-cell memory formation, function, and maintenance. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2010) 109, 266-271.
- 12) Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, Rose RC, Frelinger JG, et al. : Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *J Immunol* (2005) 174, 7516-7523.
- 13) Ariyoshi Y, Watanabe M, Eikawa S, Yamazaki C, Sadahira T, et al. : The induction of antigen-specific CTL by in situ Ad-REIC gene therapy. *Gene Ther* (2016) 23, 408-414.
- 14) Takeoka T, Nagase H, Kurose K, Ohue Y, Yamasaki M, et al. : NY-ESO-1 Protein Cancer Vaccine With Poly-ICLC and OK-432 : Rapid and Strong Induction of NY-ESO-1-specific Immune Responses by Poly-ICLC. *J Immunother* (2017) Mar 23.
- 15) June CH, Sadelain M : Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med* (2018) 379, 64-73.
- 16) Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, Yamazaki C, Nakayama E, et al. : Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2015) 112, 1809-1814.
- 17) Kubo T, Ninomiya T, Hotta K, Kozuki T, Toyooka S, et al. : Study Protocol : Phase-Ib Trial of Nivolumab Combined With Metformin for Refractory/Recurrent Solid Tumors. *Clin Lung Cancer* (2018) 19, e861-e864.