

“免疫ブレーキ” PD-1 の解除による新たながん免疫治療法

京都大学大学院医学研究科免疫ゲノム医学講座

特定准教授 茶本 健司

はじめに

免疫はウイルスと闘うために進化の過程で獲得されたヒトの生き残り戦略と言えます。つまり様々な形の異なるウイルスに対して免疫は多様性を獲得し、異物としてウイルスを排除することができるのです。それではがんに対してはどうでしょう？免疫は自己組織である「がん」に対して免疫反応を起こし、がんを排除することができるのでしょうか？これまでの約100年以上の間、免疫ががんを排除するという可能性は示唆されてきましたが、免疫は自己であるがんを認識できないという考え方が主流でした。しかし、その長年の命題に終止符を打ったのが免疫チェックポイント阻害治療でした。2018年のノーベル生理学・医学賞は、革新的ながん治療として「免疫チェックポイント阻害療法」の開発に多大な貢献をした京都大学高等研究院の本庶 佑特別教授、米国テキサス州立大学 MD アンダーソンがんセンターの James P. Allison 教授に与えられました。この治療法によって免疫はがんを認識し、がんを攻撃・排除できるということがヒトにおいて証明されたのです。ここでは Program cell death-1 (PD-1)、免疫チェックポイント阻害療法について説明し、本庶先生とその研究成果に貢献された人々の免疫チェックポイント阻害療法の開発に至るまでの軌跡を紹介します。

がんによる免疫からの逃避機構

がんの免疫療法の歴史は古く、1891年に米国の医師である William Coley 氏が、がん治療の目的で細菌をがん患者に投与したことが始まりとさ

れています。しかしその当時は免疫という概念がまだ確立されておらず、わずかな頻度で見られるがん縮小効果は現象論に止まります。その後、1950～1970年代にかけて免疫細胞の役割が次第に明確になり始め、Frank M. Burnet 氏と Lewis Thomas 氏により「がん免疫監視機構 (cancer immune surveillance)」という概念が提唱されます。この概念は、がん細胞のほとんどがその発生過程で宿主の免疫システムにより監視され、排除されているという考え方です。その後、多くの研究により免疫学が確立されました。その免疫学を基に2002年 Robert D. Schreiber 氏の研究グループにより「がん免疫編集 (cancer immunoeediting)」という概念が提唱されました(文献1)。がん免疫編集におけるがん細胞と免疫細胞の関係は、がんの3Eステップと呼ばれる「排除相 (Elimination)」・「平衡相 (Equilibrium)」・「逃避相 (Escape)」から構成されます(図1)。すなわち、排除相では、がん殺傷能力の高いキラーT細胞を代表とした免疫細胞(免疫監視機構)により異常増殖細胞が排除されていきます。我々の体内においても毎日数千個のがんになり得る異常増殖細胞が発生しておりますが、そのほとんどが免疫により排除されています(排除相)。しかし、増殖の早い異常細胞の出現や、その発生の頻度が非常に高い状態になると、異常細胞の増殖と免疫細胞による排除とが平衡状態になり、平衡相へと移行します。この平衡相は前がん段階と呼ばれ、一見大きさが変化しないように見えますが、異常増殖細胞はどんどん入れ替わり、DNA変異などを蓄積することで免疫監視機構から逃れる手段

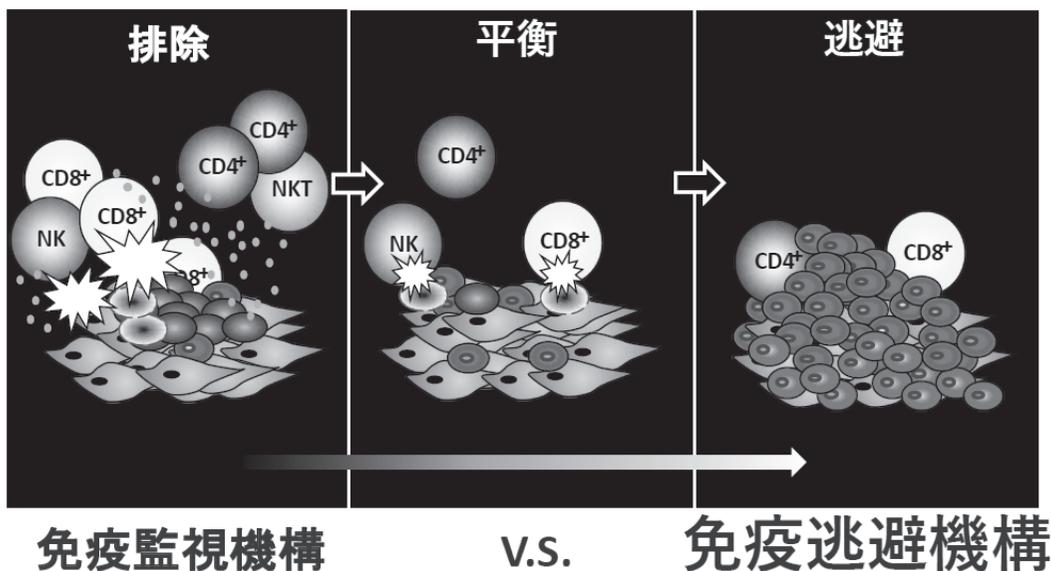


図1 免疫細胞による免疫監視機構とがんの免疫逃避機構

発がんからがんと診断されるまで3つの相に分別できる。平衡相では、がんの遺伝子変異の蓄積により、PD-L1の強発現など、免疫逃避機構を獲得したがんがセレクションされ集積する。「がん」という状態は免疫監視機構よりがんの免疫逃避機構が勝っている状態である。(文献1より引用、一部改変)

(免疫逃避機構)を獲得した細胞が濃縮されていきます。免疫逃避機構を獲得した異常細胞は免疫の攻撃から逃れることができるため、大きく成長し、「がん」として診断されるに至ります(逃避相)。このことをがんの免疫逃避機構と呼びます。このようにがんと免疫は切っても切れない関係にあるのです。

PD-1の発見と役割

免疫細胞は発生の過程で、自己を攻撃しないように教育(セレクション)されていますが、時折自己組織に対して強い反応を起こしてしまうことがあります。これらの免疫の自己に対する暴走を防ぐため、人の体には自己を攻撃しない様々な仕組みがあり、免疫チェックポイントと呼ばれています。そのブレーキ役の一つが、免疫細胞上に発現しているPD-1分子です。図2に示すようにPD-1は活性化したT細胞とB細胞という免疫細胞に主に発現します(図2はT細胞を例にとっている)。異物を排除しようとする活性化したT細胞やB細胞にはPD-1が発現します。その結合リガンドであるPD-L1は様々な組織や細胞に発

現していますが、PD-1はPD-L1と結合し、異物を排除する際に(排除した後に)暴走しないようある程度ブレーキがかかった状態になります(文献2)。

PD-1は1992年に、当研究室(本庶研究室)の大学院生であった石田靖雅氏と縣保年氏により単離・同定されました(文献3)。当時、石田らは、胸腺内において自己を攻撃するT細胞のアポトーシスに関連する分子を同定するため、T細

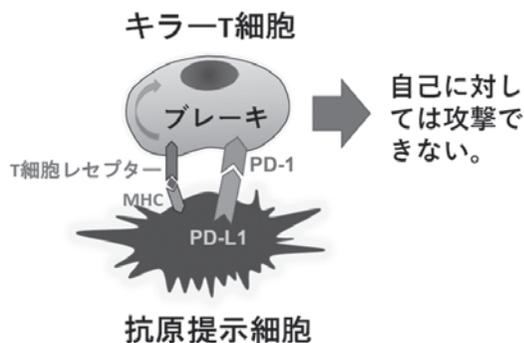


図2 免疫チェックポイントPD-1の役割

T細胞上のPD-1は様々な組織に発現するPD-L1と結合する。T細胞が自己組織を攻撃しない仕組みが生体内にはある。PD-1は免疫の暴走をとめるためのブレーキ役(免疫チェックポイント)である。

胞レセプター刺激によって発現が増強される遺伝子を、マウス T 細胞ハイブリドーマ株を用いて単離・同定しました。石田らは「cDNA サブトラクティブハイブリダイゼーション法（特定の遺伝子が吸着するカラムに多量の遺伝子を通し、吸着せずに残った遺伝子のクローンを得る方法）」により得られた 4 個の cDNA クローンをマッピングした結果、PD-1 をコードする 1 種類の遺伝子のみが単離・同定されたと述べています（文献 4）。このことは、現在様々な免疫チェックポイント分子が同定されていますが、T 細胞に強い刺激が入ったとき最もブレーキ役として重要な分子は PD-1 であるということを示唆しています。

石田氏の PD-1 発見から 5 年近くの間、PD-1 欠損マウス等を用いた PD-1 に関する研究は継続して行われましたが、その機能は未知のままでした。しかし、1998 年に当時大学院生であった西村 泰行氏らが PD-1 欠損マウスにおいて自己免疫疾患が認められることを証明しました（文献 5）。さらに、岡崎 拓氏らは、マウスの遺伝的系統が異なる場合では異なる自己免疫疾患が生じることを証明しました。このことから、PD-1 はマウス生体内において免疫応答を抑制する因子であることが判明しました。

PD-1 阻害によるがん免疫治療

免疫細胞（主にキラー T 細胞）によるがん治療

には 2 つの戦略があります。一つは、図 1 の免疫監視機構そのもののパワーを増強し、がんを攻撃する方法であり、これは車に例えて「アクセル」を踏む治療法と考えられます。もう一つは、免疫逃避機構をブロックし、本来の免疫監視力を取り戻す方法であり、「ブレーキ」を外す治療法と呼びます（図 3）。これまでの様々ながん免疫治療法が開発されてきましたが、そのほとんどは「アクセル」を踏む方法であり、ブレーキがかかった状態では強い抗腫瘍効果を得ることはできませんでした。2000 年代は「アクセル」を踏む方法の開発が主流でしたが、その中で、2002 年に本庶と当時大学院生であった岩井は、湊と共同で PD-1 阻害モデルをもちいてブレーキを外すがん免疫治療法を開発しました。ブレーキ役である PD-1 が存在しない PD-1 欠損マウスもしくは PD-1 阻害抗体を投与すると、がんの増殖や転移が抑えられることを世界で初めて証明しました（文献 6）。また腫瘍局所には PD-L1 が強く発現しており、それが PD-1 を介して T 細胞の攻撃力を弱め、がんの免疫逃避の大きな原因になっていることを突き止めた（図 3）。これらのことは、腫瘍局所に強く発現している PD-L1 がキラー T 細胞の PD-1 というブレーキを強く踏み、免疫の攻撃を減弱していることを証明しています。これによりブレーキを解除する治療法は、本来の強い免疫監視機構を再度活性化できることが証明され

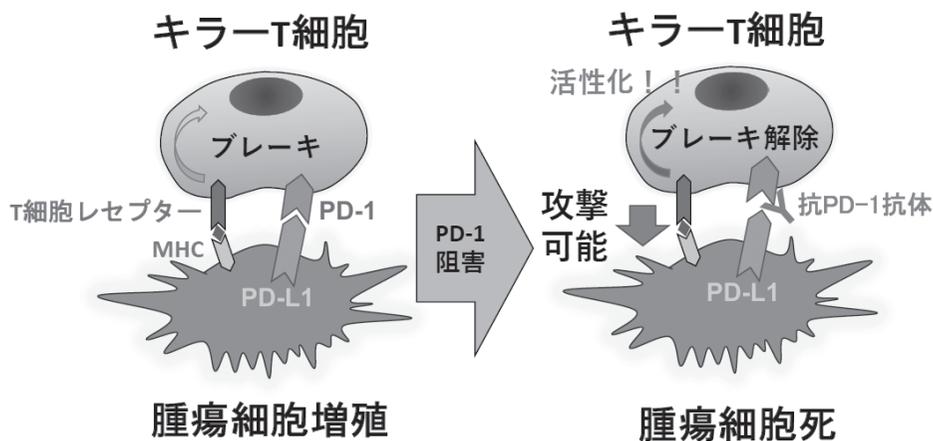


図 3 がん組織の PD-L1 発現による免疫逃避（ブレーキ）と PD-1 阻害によるブレーキ解除

がん組織に強発現する PD-L1 と T 細胞上の PD-1 の結合を阻害することで、T 細胞のブレーキを解除し、T 細胞ががんを攻撃することが可能となる。

ました。

これらの研究成果をもとに、本庶は「PD-1とPD-L1の結合を阻害する抗体医薬品を作れば、がん免疫療法に応用することができる」と確信しました。この考えを後押しするものとして、2018年度ノーベル賞を共同受賞したAllison氏の研究グループが1996年に発表した研究があります。それは、T細胞の表面に発現する免疫チェックポイント分子の一つである「Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4(CTLA-4)」と抗原提示細胞の表面に発現するB7ファミリー分子の結合を阻害することで、マウス生体内におけるがん細胞の増殖が抑制されることを報告したものでした(文献7)。これもPD-1阻害と同様、ブレーキを解除する方法です。本庶はPD-1に関する研究成果を取りまとめ、恩師である早石修氏と共同研究体制にあった小野薬品工業株式会社(以下、小野薬品)とヒト型抗PD-1抗体の開発に取り組み始めました。

がん治療としての道のりと現状の問題点

2000年代はアクセル方式のがん免疫治療が主流で、様々な臨床試験が行われていましたが、ほとんどがうまくいきませんでした。その結果、がん免疫治療は“まゆつばもの”というレッテルを貼られ、日本ではどの企業も小野薬品と共同開発を行いませんでした。しかたなく本庶と小野薬品

は海外の米国バイオベンチャー企業であるメダレックス(後にプリストル・マイヤーズスクイブに買収)と手を組みました。2006年に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)により完全ヒト型抗PD-1抗体「オプジーボ(一般名:ニボルマブ)」研究用新薬として承認され、大腸がんや腎細胞がん、非小細胞肺がん、皮膚がんの一種である悪性黒色腫などの固形がんを対象として米国での臨床試験に用いられることが決まりました(文献8)。

初めての臨床試験の結果は、予想をはるかに上回り、他の治療法が無くなったステージ4(ほかの臓器へのがん細胞の転移が認められる)の腎細胞がん、非小細胞肺がんおよび悪性黒色腫の患者の約3割弱に効果があるという内容でした。この結果は、2012年米国の臨床医学雑誌「*New England Journal of Medicine*」に掲載され、それを皮切りに世界中でPD-1を阻害する抗体の開発が様々な製薬会社によって開発されてきました(文献8, 9, 図4)。現在では、メラノーマ、肺がん、腎がん、頭頸部腫瘍、胃がん、肝細胞がん等数多くのがん腫でPD-1阻害抗体が認可されています。また、プリストル・マイヤーズのみならず、アストロゼネカ、メルク、中外製薬等多くの製薬会社がしのぎを削って開発しているため、PD-1阻害抗体はおそらく5年後にはほとんどのがん種に対して適応されるものと思われます。これまで

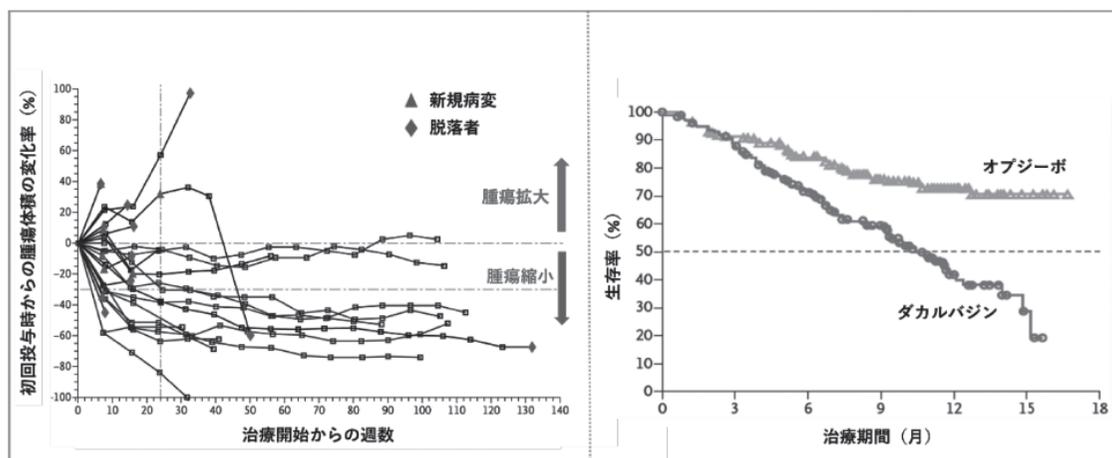


図4 2012年(左)と2015年(右)に米国医学雑誌「*New England Journal of Medicine*」から発表された抗PD-1抗体(オプジーボ)の臨床試験結果(文献8, 9より引用、一部改変)

の多くの臨床試験の結果分かってきたPD-1 阻害がん免疫治療の特徴として、①従来の化学治療と異なり、腫瘍が消失しなくてもある程度の大きさを保ったまま大きくならないこと、また、一度治ると再発の頻度が低いこと、②分子標的薬とは異なり、様々ながん種に有効であることが挙げられます。これらの2つの特徴は免疫ががんを攻撃しているためもたらされる特徴と考えられます。また、近年明らかになってきたことは、免疫細胞(特にキラーT細胞)は、がんのDNA 変異由来の変異タンパクを異物として認識し、攻撃しているということです。がん免疫の主役であるキラーT細胞は獲得免疫に分類され、宿主に侵入してきた異物を排除するため無限ともいえる免疫のパターンを準備しており、この仕組みががん細胞のDNA 変異に応用されたということです。この事実を基に、2017年にアメリカのFDAは抗PD-1抗体をDNAのミスマッチ修復異常の多い固形がん(変異数が多い固形がん)に対する治療薬として使用することを承認しました。それまで抗PD-1抗体への薬事承認は、異なるがん種ごとに対して与えられてきましたが、この承認によりがん種に関係なく、変異が多い全ての固形がんに対してPD-1抗体を使用できるようになりました。

一方で、PD-1やCTLA-4阻害抗体を用いたがん治療の症例数が国内外で増えるにつれ、幾つかの問題点が明らかになってきました。①免疫チェックポイント阻害治療は、同じがん種でも効く患者と効かない患者がおり、なぜ効かない患者が存在するか理由が不明であること、②効く患者と効かない患者を正確に見分けるバイオマーカーがないこと、③どの患者のどの臓器で自己免疫様の副作用が起きるのか不明であること、が挙げられます。今後、副作用が少ないがん免疫治療の効果増強を目指し、ますます基礎・応用研究が活発化することを期待します。がん免疫の研究はまだ緒に付いたばかりなのです。

本庶先生から学んだこと：「疑うこと」の重要性、「素直な疑問、好奇心」を大切に

ここで紹介したように、本庶先生はPD-1に関する研究成果をがん治療に応用するまで、多くの試練を乗り越えてきました。私は約4年間本庶先生のもとで研究を行い薫陶を受けておりますが、「好奇心を大切にすること、常識を疑うこと」が新しい発見にとって重要なことだとよく口にされます。教科書に書かれていることを鵜呑みにするのではなく、「なぜだろう、本当かな?」という疑問と好奇心を大切にし、自分で調べてみるのが本当の勉強や研究です。その過程で教科書に載っていない現象や真実が解明されるのです。義務教育の間は覚えることが中心になりますが、大学の研究では覚えることより好奇心にしたがって自然の摂理を解明していくのです。自らの手と頭で自然の神秘を垣間見ることは、非常に刺激的であり、これらの発見が人の役に立つかもしれないと気付いた時の幸福感は研究冥利につきます。現在、若い研究者の数が減っておりますが、逆にこれからは多くのチャンスが若手研究者にも訪れると思われれます。研究に興味のある学生は勇気を出して大学の研究室の門を叩いてほしいと思います。

参考文献

1. G. P. Dunn ほか, *Nat. Immunol.*, **3**, 991 (2002).
2. G. J. Freeman ほか, *J. Exp. Med.*, **192**, 1027 (2000).
3. Y. Ishida ほか, *EMBO J.*, **11**, 3887 (1992).
4. 石田 靖雅, *細胞工学*, **33** (10), 38 (2014).
5. H. Nishimura ほか, *Immunity*, **11**, 141 (1999).
6. Y. Iwai ほか, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 12293 (2002).
7. D. R. Leach ほか, *Science*, **271**, 1734 (1996).
8. S. L. Topalian ほか, *N. Engl. J. Med.*, **366**, 2443 (2012).
9. C. Robert ほか, *N. Engl. J. Med.*, **372**, 320 (2015).

増補新訂版 生物実験・観察室 BEST100 PLUS

- 第1巻 生命の連続
- 第2巻 情報の伝達と反応
- 第3巻 環境への適応

発行：NHKエンタープライズ
企画・制作：NHKエデュケーショナル
編集協力・販売：実教出版株式会社



全3巻 各巻定価 (本体19,000円+税)

- ・NHKの豊富な映像資料から、生徒に必ず見せておきたい観察・実験などの映像を厳選して収録しました。
- ・各クリップの収録時間は1分から4分。導入・展開・まとめなど、あらゆる授業で活用可能です。
- ・ナレーションテキスト、生徒用ワークシート完備。

● 第1巻 生命の連続

細胞の構造と働き	1	アメーバの核の働き
	2	オオカナダモの原形質流動
	3	植物細胞の原形質分離
	4	ヒトの赤血球と浸透圧実験
	5	酵素の働きやすい条件を調べる
	6	酵素の立体構造
	7	カタラーゼの触媒作用
	8	ペプシンの働き
	9	ゾウリムシの体のしくみ
	10	ボルボックスの体のしくみ
	11	ヒドラの体のしくみ
	12	イモリの体細胞分裂
遺伝子その働き	13	ムラサキツクサの体細胞分裂
	14	細胞周期
	15	ショウジョウバエの腺染色体
	16	イネのDNAの抽出
	17	DNAの複製
	18	DNAの形質発現
	19	DNAの顕微鏡映像
	20	アメーバの分裂
生殖の方法	21	ミカヅキモの生殖
	22	ミジンコの生殖
	23	エンドウマメの交配実験
	24	アサガオの二遺伝子雑種の実験
	25	ショウジョウバエの交配実験
	26	ミズクラゲの生活環
動物の発生	27	イセエビの誕生
	28	ウニの発生
	29	カエルの発生
	30	イモリの発生
	31	イモリの胚の移植実験
	32	イモリの前肢の再生
	33	体の向きはいつ決まる
	34	局所生体染色法
	35	アクチビンを使った中胚葉誘導の実験
	36	細胞の分化
植物の発生	37	花のつくり
	38	花粉管の伸長
	39	ゼニゴケの生殖
	40	コスギゴケの生殖
	41	シダの生殖
	42	ワカメの生殖
	43	粘菌の生活史

● 第2巻 情報の伝達と反応

体内環境の維持	1	ヒトの血液の成分
	2	ヒトの心臓のつくりと働き
	3	腎臓の構造
	4	肝臓のつくりと働き
	5	血中のグルコース濃度の恒常性
	6	白血球の種類と免疫のしくみ
	7	血液の抗原抗体反応
	8	リゾチームの効果
	9	アゲハチョウの色覚実験
	10	ブタの眼の構造
動物の反応と行動	11	カエルの眼から出るパルス
	12	ウツガエルの座骨神経の電位の測定
	13	ネズミの心拍数の変化
	14	筋肉の構造と働き
	15	ATPによる筋肉の収縮
	16	熱帯魚(ネオンテトラ)の色素胞
	17	ウミホタルの発光器
	18	マウスの学習(迷路)
	19	繊毛とべん毛
	20	ミドリムシ、プラナリアの走性
植物の環境応答	21	カイコガのフェロモン
	22	カイコガロボット
	23	イトヨの攻撃行動と鍵刺激
	24	鳥の求愛行動
	25	ジュウシマツのさえずり
	26	グッピーの求愛行動
	27	ひよこの刷込み
	28	ミンパチの8の字ダンス
	29	チューリップの温度傾性
	30	オジギソウの膨圧
	31	もやしの光屈性
	32	オーキシンの働き(シロイヌナズナ)
	33	アブシジン酸と気孔の開閉
34	ミカンの成熟とエチレン	
35	ジベレリン、アブシジン酸によるイネの発芽実験	
36	フィトクロムの働き	

● 第3巻 環境への適応

植生と遷移	1	葉緑体の微細構造
	2	抹茶のペーパークロマトグラフィー
	3	春植物の戦略(カタクリ)
	4	光合成と光の強さの関係
	5	光合成と温度の関係
	6	植物体での水の移動
	7	葉の蒸散実験
	8	オオカナダモの光合成実験
	9	植物の有機物の生産と移動
	10	伊豆大島の植生遷移
	11	森のキャップ
バイオーム	12	植物群系の分布と気候
	13	世界のバイオーム
	14	日本のバイオーム
	15	ウキクサの増殖
個体群とその変動	16	トノサマバッタの群生相・孤独相
	17	クロナガアリの社会構造
	18	アユの縄張り
	19	繁殖期のオスジカの順位争い
	20	昆虫の擬態
	21	寄生植物 ヤドリギ
	22	マコランゴとアリの共生
	23	リママメの防衛戦略
	24	土壌微生物
	25	アサリによる海水の浄化
生態系	26	霞ヶ浦の環境
	27	霞ヶ浦の水質調査
	28	霞ヶ浦の魚たち
	29	シカによる植生の破壊
	30	トキの再導入と課題
	31	地球の誕生と生命の起源
	32	先カンブリア時代～酸素の増加とエディアカラ動物群
	33	ストロマトライト
生物の進化	34	古生代(1)～カンブリア紀・進化の大爆発
	35	古生代(2)～魚類の誕生
	36	古生代(3)～両生類の出現
	37	古生代(4)～シダ植物の出現
	38	中生代(1)～恐竜の繁栄と絶滅
	39	中生代(2)～鳥類の出現と進化
	40	中生代(3)～原始的哺乳類の出現
	41	新生代(1)～哺乳類の繁栄
	42	新生代(2)～被子植物の出現
	43	新生代(3)～人類の誕生

サンプルは
こちらから



指導資料としても購入できます。