特集：樹状細胞とマクロファージ 総 説

樹状細胞とがん免疫チェックポイント

久保輝文, 廣橋良彦, 鳥越俊彦

Dendritic cell and cancer immune checkpoint

Terufumi KUBO, Yoshihiko HIROHASHI and Toshihiko TORIGOE

Department Pathology, Sapporo Medical University School of Medicine

(Accepted August 23, 2016)

summary

Extensive research over 100 years has clarified that cancers are surely suppressed by human immune system. Unfortunately, a number of clinical trials with various approaches have fallen short of clinical application because of the lack of significant anti-tumor effect. However, recent approved immune checkpoint inhibitors, namely PD-1 and CTLA-4 blockers, provide even better prognosis than existing chemotherapy in patients with certain types of cancer. There is no doubt that immunotherapy is becoming a standard treatment as well as surgery, chemotherapy and radiotherapy. Dendritic cells express a variety of immune checkpoint molecules including one with unknown function. In addition, accumulating evidence reported that already known molecules might have alternative functions. Further investigation of this field would lead to development of more effective treatments for cancer with less adverse effects. In this short review, we introduce some immune checkpoint molecules expressed in dendritic cells from the point of view of cancer immunotherapy.

Key words—— cancer immunotherapy; immune checkpoint; dendritic cell; PD-1; CTLA-4

抄 録

19世紀から提唱され、20世紀を通じた先人たちの研究の積み重ねによってがんはヒト免疫システムによって抑制されることは確実であることが明らかとなった。これまでに様々な方法で免疫によるがん治療が試みられたが、残念ながらその効果は十分ではなかった。しかし、近年相次いで登場した免疫チェックポイント阻害剤は一部のがん種において既存の化学療法を上回る効果が得られており、もはや免疫治療は手術治療、化学療法、放射線治療に次ぐ第4の標準治療としての位置を確立しつつある。樹状細胞が発現する種々の免疫チェックポイント分子にはがん免疫における役割がまだまだ不明な分子が多数あるのみならず、すでに臨床応用されている分子に関しても従来知られていた働きとは異なるふるまいを示し得ることが明らかとなってきた。今後、さらなる免疫チェックポイント分子の機能の解明によって、がん免疫療法の高い奏効率と副作用の低減が期待されている。本稿では樹状細胞が発現する代表的な免疫チェックポイント分子について、がん免疫の見地から概説する。

1. はじめに

がん免疫が働くためには、本来、自己の細胞から生じたがん細胞が免疫系に異物として認識される必要がある。がん細胞には germline 上にコードされたがん特異抗原、あるいは遺伝子変異によって生成される変異抗原が発現する。これらのがん抗原は Human Leukocyte Antigen (HLA) class I 分子によって細胞外に提示され、抗原特異的 CD8 陽性 Cytotoxic T-lymphocyte (CTL) の攻撃の対象となる

(図 1A)。様々な原因によって引き起こされる免疫不全状態が臨床的に顕在化するがんの発生の頻度を増加させていることから分かるように免疫系によるがんの抑制は preclinical な段階から常に働いている。これまでにがんに対する免疫反応の増強によって治療に用いることができる種々のがん免疫療法が研究・開発され、一定の免疫反応の誘導が得られたものの臨床的効果は満足のものではなかった。一方で、近年登場した免疫チェックポイント阻害剤はがんが免疫からの逃避を防ぐことで、いくつかの種類の切除不能な進行がんに対しても劇的な効果を示し¹⁾、さらに多くのがん種に適応が拡大しつつある

図1 がん免疫の基本概念

- (A) 免疫によるがんの制御。細胞障害性 T 細胞 (CTL) はがん抗原を発現するがん細胞を特異的に攻撃する。現在のように免疫チェックポイント阻害薬を単独で使用した場合には、がん細胞に発現する変異抗原 (遺伝子変異の結果として産生された抗原) を主なターゲットにしていると考えられる。
- (B) 従来のがん免疫療法と免疫チェックポイント阻害薬。従来の免疫療法が免疫による攻撃の強化を主としていたのに対して、免疫チェックポイント阻害薬は免疫から逃れる防御機構を減弱することで効果をあげている。これらの二つの戦略のメカニズムは矛盾せず併用しうるものであり、今後の基礎研究、臨床試験の進展が望まれる。

(図 1 B)。

樹状細胞は外的あるいは内的な刺激が免疫反応の促進あるいは抑制に向かうかを決定するうえで、さまざまな種類の免疫チェックポイント分子、すなわち共刺激および共抑制分子の発現を介して司令塔としての役割をもつ²⁾。本稿では樹状細胞が発現する代表的な免疫チェックポイント分子とがん免疫における役割について述べる。

2. がん免疫と樹状細胞

樹状細胞は全身のさまざまな臓器・組織に分布しており、免疫反応の抑制と活性化を司っている。樹状細胞のふるまいは局所における自然免疫リガンド分子の有無やサイトカイン環境によって決定づけられる。定常状態の樹状細胞には自己抗原や非病原性の抗原が提示され、制御性 T 細胞の誘導を通じて末梢性免疫寛容を成立させている。樹状細胞は Toll-like receptor (TLR) をはじめとする pattern recognition receptors (PRRs) を発現しており、ウイルスや細菌由来の pathogen associated molecular patterns (PAMPs) あるいは侵襲に伴う細胞障害時に放出される自己由来分子に由来する damage associated molecular patterns (DAMPs) を感知して活性化する。活性化した樹状細胞は共刺激分子と抗原を提示する HLA 分子によって T 細胞を活性化する (図 2)。

樹状細胞は抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) であり、原則として、取り込んだ外来抗原を HLA class II 分子に、内在抗原を HLA class I 分子に載せて、それぞれ CD4 陽性、CD8 陽性抗原特異的

図2 樹状細胞と分化と免疫反応

サイトカインや自然免疫リガンドによって定常状態 (未成熟) の樹状細胞は活性化 (成熟) 樹状細胞へと分化する。周囲の炎症環境は樹状細胞の分化・活性化の状態を決定づけ、その後の免疫反応の抑制と促進が制御される。

T 細胞へと提示する。しかし、例外的に外来抗原を HLA class I 分子により提示するクロスプレゼンテーション経路が存在する³⁾。これは樹状細胞に感染しないウイルスに対する免疫の誘導という生理的役割を持つ一方で、樹状細胞を介したがん特異的 CTL の誘導において重要な役割を持つ。この際、樹状細胞はインターフェロンや自然免疫リガンドなどのアジュバントによって適切に活性化されている必要がある。しかし、アジュバントの刺激によって抑制性の免疫チェックポイント分子の発現ががん細胞自身に誘導される可能性が指摘されている⁴⁾。

3. 樹状細胞が発現する免疫チェックポイント分子

樹状細胞をはじめとする APC には様々な免疫チェックポイント分子が発現しており、現段階ではがん免疫における役割が不明なものも含まれる。本項ではがん免疫に関連する代表的な免疫チェックポイント分子について述べる。

① CD80/CD86 と CD28/CTLA4

2つのB7ファミリー分子CD80 (B7-1) とCD86 (B7-2) はT細胞の活性化において最も重要な役割を果たす共刺激分子と位置付けられている。発現パターンやノックアウトマウスの表現型の差からCD80とCD86の機能的差異が予測されているが、両分子はヒトとマウスの間で異なるふるまいを示す可能性も示唆されており、一定した見解は得られていない⁵⁾。CD80/CD86はT細胞が発現するCD28と結合し、T細胞を活性化する。一方で、活性化したT細胞や制御性T細胞 (regulatory T cell; Treg) が発現するCytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) はCD28より強い親和性をもってCD80/CD86と結合し、T細胞の活性化を阻害する⁶⁾。さらにCTLA4はAPCからCD80/CD86を除去すると報告されている⁷⁾。日本では2015年7月より認可された抗CTLA-4抗体 (Ipilimumab) はCTLA4によるT細胞の抑制を阻害することでCTLによる抗がん作用を増強している。

② PD-L1/PD-L2 と PD-1

過剰な免疫反応を防ぐために活性化したT細胞は抑制あるいはアポトーシスによって排除される必要がある。活性化T細胞にはprogrammed cell death-1 (PD-1) が発現しており、その二つのリガンドPD-L1 (B7-H1)/PD-L2 (B7-DC) からのシグナルによって生存が阻害される。PD-L1は樹状細胞をはじめ、種々のがん細胞などの非免疫細胞にも発現している。一方でPD-L2の発現は樹状細胞、マクロファージ、B細胞とAPCに比較的限定されている⁸⁾。がん免疫において中心的役割を果たすとされるセントラルメモリーT細胞はPD-1を発現しており、PD-L1を発現するがん細胞あるいはがんに浸潤する免疫細胞によって抑制されている可能性がある^{9,10)}。日本において2016年8月現在メラノーマ、非小細胞肺癌に認可されている抗PD-1抗体Nivolumab (日本ではPembrolizumabは未承認)

は活性化したCTLが抑制されるのを防ぎ、抗がん効果を示しているとされる。また、興味深いことにPD-L1はCD80と結合し、T細胞を抑制することが報告されている¹¹⁾。したがってCD28, CTLA-4, PD-L1はCD80に対して競合する関係にある可能性があり、CTLA-4阻害薬とPD-1阻害薬を併用した際に分子レベルで何が起きているのか興味をもたれる。

③ ICOSL と ICOS

Inducible costimulator (ICOS) はCTLA-4やPD-1とともにCD28ファミリーに属する分子で、そのリガンドであるICOSL (B7-H2) は樹状細胞やB細胞に発現する。樹状細胞からのICOSLの刺激はナイーブT細胞のIL-10受容体の発現を安定化させ、IL-10への感受性を高めることで免疫抑制に働いている¹²⁾。このICOSL/ICOSの結合はCD28のシグナルによって抑制されている¹³⁾。さらに興味深いことにICOSLはCD28とCTLA-4にも結合すると報告されている¹⁴⁾。このとき、CD28とCTLA-4はCD80/CD86と結合する際とは異なるモチーフを用いているとされる。したがって、CD28とCTLA-4はCD80/CD86とICOSLの両者と同時に結合しうることが予想される。このようにB7ファミリーとCD28ファミリーの結合は必ずしも1対1の対応ではなく、複雑に関係していることが明らかとなった (図3)。

④ OX40L と OX40

OX40Lは種々のAPCに発現し、周囲のサイトカイン環境に応じてヘルパーT細胞の分化方向を決定する¹⁵⁾。樹状細胞の発現するOX40Lの刺激はIL-12の存在下ではTh1細胞への分化を促進する一方で、上皮細胞や間質細胞由来サイトカインであるThymic stromal lymphopoietin (TSLP) の存在下ではTh2細胞の分化を誘導する¹⁶⁾。乳がんや膀胱がんにおいて、腫瘍細胞あるいは間質の線維芽細胞が産生するTSLPは樹状細胞を介して腫瘍組織内のTh2細胞の割合を増加させ、予後不良に働くことが報告されている^{17,18)}。

4. 免疫チェックポイントとがん免疫の今後の展望

この数年間に相次いで登場した免疫チェックポイント阻害薬であるCTLA-4抗体 (Ipilimumab) と抗PD-1抗体 (Nivolumab または Pembrolizumab) は劇

図3 B7ファミリーとCD28ファミリー

これらの分子のリガンドと受容体の関係は必ずしも1対1ではなく、競合的あるいは同時に結合することが明らかとなっており、複雑な調節機構を形成していると考えられる。

的な効果を示し、悪性黒色腫や非小細胞肺癌で既存の化学療法を上回る生存率が得られることが報告されている^{19, 20)}。免疫療法は腎がんやホジキン病をはじめとしたさまざまながん種に適応が拡大され、手術、化学療法、放射線療法に並ぶ第4の治療法として確立していくことが予想される。しかし、現段階では免疫チェックポイント阻害薬の奏効率は約3割程度である。また、メカニズムから危惧される通り、自己免疫による重篤な副作用の発生が少なからず報告されている²¹⁾。その上、これらの抗体医薬を用いた治療には莫大な費用がかかる。今後、がん免疫研究に求められることは、①そのほかの免疫チェックポイント経路の探索を含む研究の推進で治療の選択肢を増やすこと、②副作用の少ない、がん特異的な免疫の誘導法の確立、そして③適切な症例に適切な免疫治療の方針を示すことのできる検査・診断法の確立と考えられる。

文 献

- 1) Brahmer, J.R., et al.: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* **366**: 2455–2465, 2012.
- 2) Chen, L., et al.: Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* **13**: 227–242, 2013.
- 3) Joffre, O.P., et al.: Cross-presentation by dendritic cells. *Nat Rev Immunol.* **12**: 557–569, 2012.
- 4) Ribas, A.: Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. *Cancer Discov.* **5**: 915–919, 2015.
- 5) Sansom, D.M., et al.: What's the difference between CD80 and CD86? *Trends Immunol.* **24**: 314–319, 2003.
- 6) Krummel, M.F., et al.: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med.* **182**: 459–465, 1995.
- 7) Qureshi, O.S., et al.: Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science.* **332**: 600–603, 2011.
- 8) Zhong, X., et al.: PD-L2 expression extends beyond dendritic cells/macrophages to B1 cells enriched for V(H)11/V(H)12 and phosphatidylcholine binding. *Eur J Immunol.* **37**: 2405–2410, 2007.
- 9) Klebanoff, C.A., et al.: Central memory self/tumor-reactive CD8+ T cells confer superior antitumor immunity compared with effector memory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **102**: 9571–9576, 2005.
- 10) Murata, K., et al.: Identification of a novel human memory T-cell population with the characteristics of stem-like chemo-resistance. *Oncoimmunology.* **5**: e1165376, 2016.
- 11) Butte, M.J., et al.: Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity.* **27**: 111–122, 2007.
- 12) Tuettenberg, A., et al.: The role of ICOS in directing T cell responses: ICOS-dependent induction of T cell anergy by tolerogenic dendritic cells. *J Immunol.* **182**: 3349–3356, 2009.
- 13) Witsch, E.J., et al.: ICOS and CD28 reversely regulate IL-10 on re-activation of human effector T cells with mature dendritic cells. *Eur J Immunol.* **32**: 2680–2686, 2002.
- 14) Yao, S., et al.: B7-h2 is a costimulatory ligand for CD28 in human. *Immunity.* **34**: 729–740, 2011.
- 15) Croft, M., et al.: The significance of OX40 and OX40L to T-cell biology and immune disease. *Immunol Rev.* **229**: 173–191, 2009.
- 16) Ito, T., et al.: TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med.* **202**: 1213–1223, 2005.
- 17) Pedroza-Gonzalez, A., et al.: Thymic stromal lymphopoietin fosters human breast tumor growth by promoting type 2 inflammation. *J Exp Med.* **208**: 479–490, 2011.

- 18) De Monte, L., et al.: Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer. *J Exp Med.* **208**: 469–478, 2011.
- 19) Robert, C., et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* **372**: 320–330, 2015.
- 20) Brahmer, J., et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* **373**: 123–135, 2015.
- 21) Michot, J.M., et al.: Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* **54**: 139–148, 2016.