

がん免疫療法の副反応による臓器傷害の原因解明に新たな一歩

—がんに対する免疫応答と、有害事象に関わる免疫応答の違い—

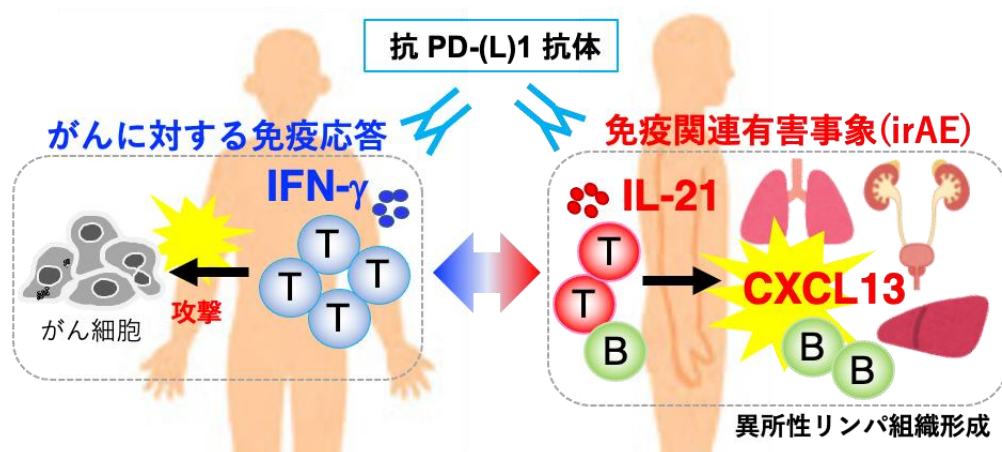
概要

京都大学 がん免疫総合研究センターの塚本博丈 特定准教授らの研究グループは、免疫チェックポイント阻害療法に伴う有害事象（免疫関連有害事象（irAE））^{※1}の発現に関わる免疫応答の誘導メカニズムの一端を明らかにしました。

PD-(L)1 阻害療法^{※2}をはじめとした、がんを攻撃する免疫応答を（再）活性化するがん免疫療法は、現在ではがん治療の新たな選択肢として確立されました。その一方で、この治療により生じる正常自己臓器への傷害の原因となる免疫応答は未だ明らかではありません。本研究では、老齢担がんマウスに対してPD-1 阻害療法を施行した際に、若い担がんマウスでは観察されなかったPD-1 阻害療法に伴う臓器傷害が起こることを見出し、傷害臓器では特にT細胞^{※3}、B細胞^{※3}にて構成される異所性リンパ組織^{※4}の形成と、免疫グロブリン（抗体）の沈着^{※5}が起こることを発見しました。この傷害臓器の異所性リンパの形成には、IL-21^{※6}産生性CD4T細胞、B細胞遊走因子CXCL13の活性化が必要不可欠である一方、がんに対する免疫応答に関わるIFN- γ ^{※7}の活性化は必ずしも必要ないことが示唆されました。がん患者においても、CXCL13は免疫関連有害事象の発症と相関する可能性があり、CXCL13および自己抗体産生をirAE発症の予測マーカーや、病態改善の標的として応用することが期待されます。

この研究は京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター、熊本大学、および虎ノ門病院の共同研究の成果です。

本成果は、2022年7月11日午後3時（米国時間）に、米国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; PNAS)のオンライン版に掲載されました。



図：免疫チェックポイント（PD-1）阻害療法による抗腫瘍免疫応答の活性化（左）と副反応に関わる免疫応答（右）

1. 背景

現在、がん免疫療法の主流となっている PD-1 阻害療法は、がんに対する免疫を強く活性化すると同時に、通常は抑制されている自己の組織に対する免疫応答も同時に活性化するリスクがあります。この免疫応答を介した自己組織の傷害は免疫関連有害事象(immune-related adverse events; irAE)と呼ばれ、がん免疫療法の副反応^{※8}として、がん患者の様々な臓器に現れます。重篤な症状が発生する場合には治療の中断も余儀なくされますが、irAE の原因となる免疫応答の本体、およびその発生機序は明らかにされていません。

2. 研究手法・成果

irAE の原因となる免疫応答の解析、実態解明には、実験動物が有用であると考えられますが、がんを有する若いマウスでは PD-1 阻害療法の抗がん効果が観察される一方、正常臓器には病理学的変化、機能的変化は何も観察されません。つまり、若い担がんマウスモデルでは irAE を再現できず、irAE の詳細な解析に利用できません。そこで、がん患者の多くが高齢であるということに着目して、より実臨床に近い、がんを有する“老齢のマウス”に対して PD-1 阻害療法を行い、正常臓器を解析することにしました。すると、担がん老齢マウスの肺、肝臓、腎臓において、若いマウスでは観察されない CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、B 細胞の異常な集積（異所性リンパ組織）が観察されました。さらに PD-1 阻害療法を受けた老齢マウスのこれらの臓器では抗体の沈着が観察され、臓器の傷害、ダメージが起こっていることがわかりました（図1）。そのため、担がん老齢マウスを用いたこの実験系は、従来の若いマウスでは見られないヒト irAE 病態を模倣する臓器傷害と、それをもたらす免疫反応を解析できる有用なモデルとなると考えられました。

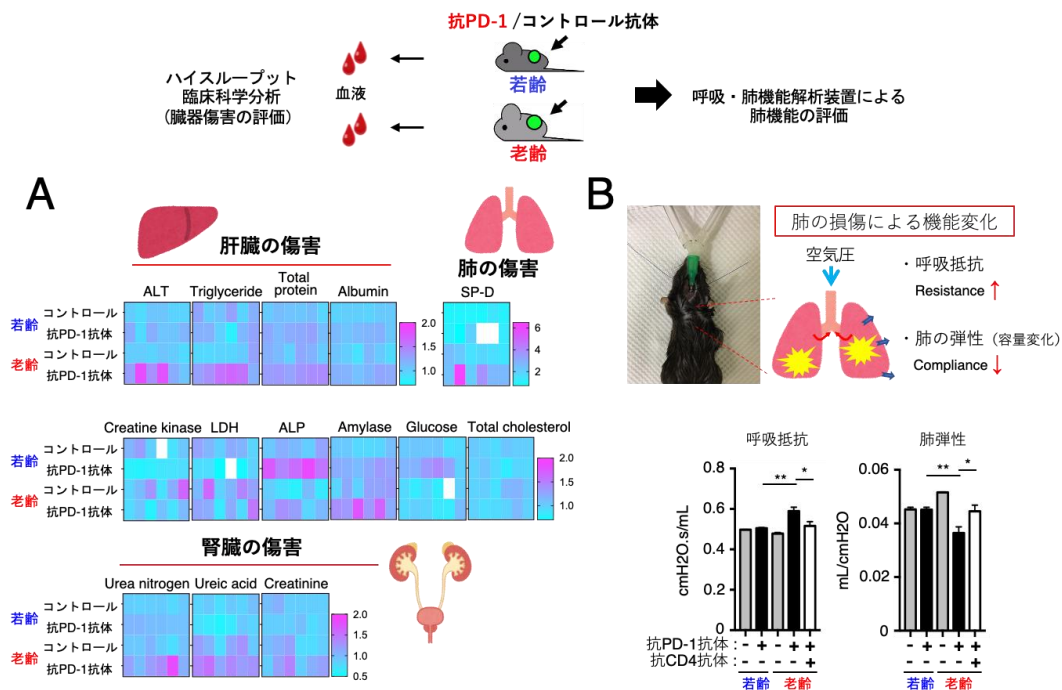


図1. PD-1阻害療法を受けた担がん老齢マウスでは、肝臓、肺、腎臓の異常を示す因子が増加する(A)。また、肺の機能の低下が認められる(B)。

新たに樹立したこの実験モデルを用い、PD-1 阻害療法に伴う臓器傷害を引き起こす免疫応答について、さらに解析を行った結果、老齢担がんマウスの CD4 陽性 T 細胞あるいは B 細胞を体内から除去すると、正常臓器における異所性リンパ組織の形成、抗体沈着が消失しました。さらに、irAE 症状を起こした老齢マウスの血

清から精製した免疫グロブリンを、無処理の若齢および老齢マウスへ移入すると、老齢マウスの臓器にのみ免疫グロブリンの沈着が観察され、irAE 症状の移行が観察されました (図2)。つまり、CD4T 細胞、B 細胞の活性化を介して誘導された自己抗体が老齢組織に沈着することにより irAE 様症状が起こることが示唆されました。

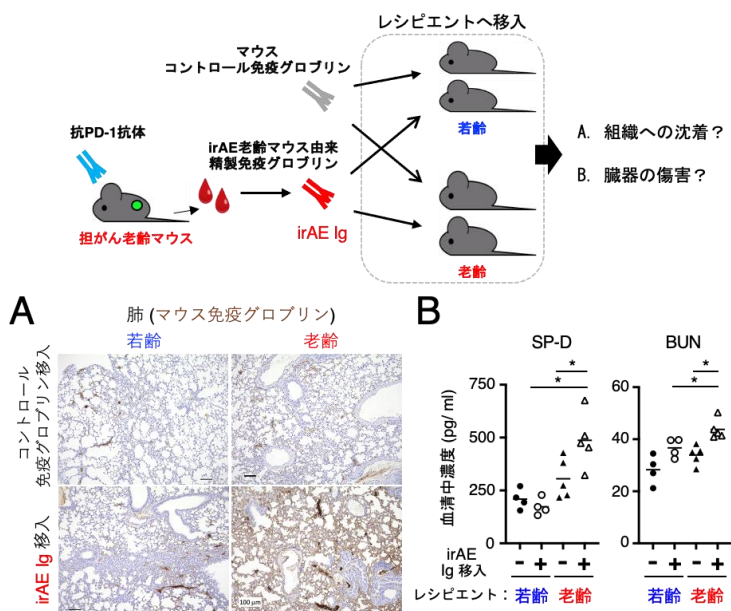


図2. PD-1阻害療法を受けたがん老齢マウス由来の免疫グロブリン (irAE Ig) は、老齢マウスの臓器にのみ沈着し(A)、肺 (SP-D)、腎臓 (BUN) の傷害を引き起こす(B)。

irAE 臓器である肺に集積する CD4T 細胞は IFN- γ 、及び IL-21 を強く産生することから、老齢の IL-21 欠損マウスあるいは老齢の IFN- γ 欠損マウスを作成し、それぞれの irAE 症状を観察しました。その結果、IL-21 は老齢個体で観察される PD-1 阻害療法に伴う臓器傷害、異所性リンパ組織形成、抗体沈着を誘導する上で必要であることが明らかになりました。一方で、がんに対する免疫応答には必須である IFN- γ については、irAE 様症状発現に必須ではなく、抗腫瘍免疫応答と irAE を誘導する免疫応答は質的に同一でない事が示唆されました。そして、irAE 臓器で発現上昇し、IL-21 により制御される因子を網羅的な遺伝子発現解析により探索したところ、B 細胞の遊走因子 (ケモカイン) ^{*9} である CXCL13 が、IL-21 を産生する CD4T 細胞により発現上昇する候補分子として選出されました。そして、CXCL13 の活性を阻害する実験により、実際に CXCL13 が PD-1 阻害療法に伴う異所性リンパ組織形成、および臓器傷害に寄与することがわかりました。

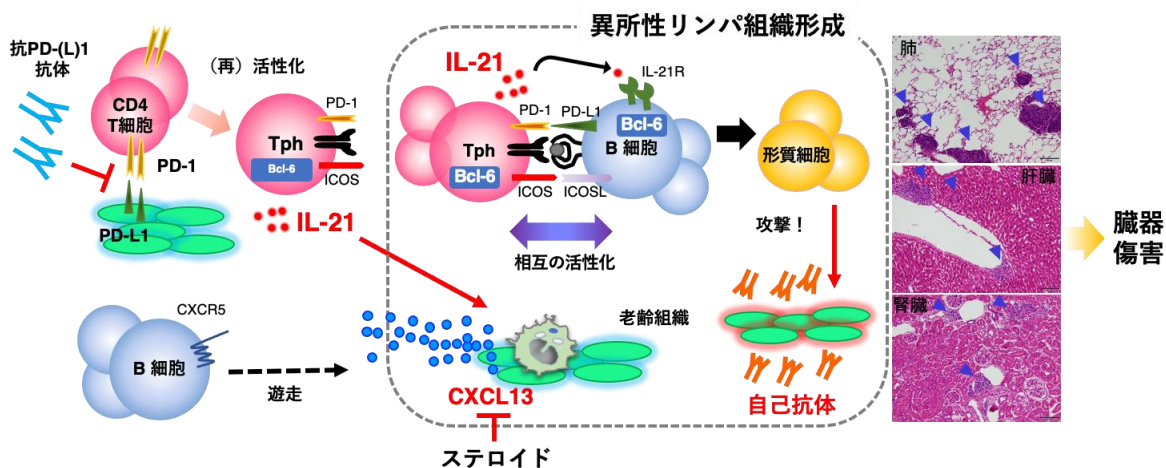


図3. irAE症状の原因となる免疫応答と、それに関わる因子

3. 波及効果、今後の予定

今後、様々な治療戦略との併用を含め PD-1 阻害療法はさらに普及が進むと考えられます。そのため、がんに対する免疫応答と irAE を誘導する免疫応答の質的違いを見極められる知見を蓄積し、今後は、irAE の発症リスクを予測すること、そして irAE を引き起こす免疫応答のみを制御する方法の開発が求められます。本研究では、irAE 発症に関わると思われる免疫応答の一端を明らかにしたに過ぎず、樹立した実験モデルの解析をさらに進めることにより irAE 誘導機序の解明、そして新たな irAE マネジメント戦略の構築につなげたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記プロジェクトの支援を受けて実施されました。

- ・日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 基盤研究(B) 21H02788 (研究代表者：塚本 博丈)
- ・柳井基金 ・公益財団法人高松宮妃癌研究基金 ・公益財団法人新日本先進医療研究財団

<用語解説>

※1 **免疫関連有害事象 (irAE)**：放射線療法や抗がん剤等のがん治療では見られない、自己組織に対する過剰な免疫応答が原因で起こるがん免疫療法を受けた患者で見られる副作用の総称。発熱などの軽度なものから致死性の重度臓器傷害まで多岐にわたる症状がある。

※2 **PD-(L)1 阻害療法**：T 細胞に発現し、その活性化のブレーキとして機能する PD-1 分子が、がん細胞に発現する PD-L1 と相互作用することにより、T 細胞を介したがんに対する細胞傷害が妨げられる。PD-1 阻害療法は、PD-1 あるいは PD-L1 に対して特異的に結合する抗体 (抗 PD-(L)1 阻害抗体) を投与し、PD-1-PD-L1 間の相互作用を阻害することにより、がんを攻撃する T 細胞を再活性化し、がん細胞を傷害させる。

※3 **T 細胞、B 細胞**：それぞれ免疫応答を司るリンパ球の一種で、病原体、あるいは自己組織の抗原を認識して活性化する。B 細胞は抗体を産生する役割をもつ。一方、T 細胞は、B 細胞の抗体産生を助ける CD4 陽性 T 細胞と、がん細胞やウイルス感染細胞を直接排除する CD8 陽性 T 細胞とに大別される。

※4 **異所性リンパ組織**：非リンパ系組織に形成される、リンパ節等の二次リンパ組織に類似した構造体で、感染症における感染部位、自己免疫疾患における局所、がん組織、拒絶反応が起こった移植部位などで、条件 (刺激、炎症応答) が揃うと形成される。形成後は効率的な免疫応答が起こる場として機能する。

※5 **免疫グロブリン (抗体) の沈着**：免疫グロブリンは、B 細胞が発現・産生するタンパク質で、本来は排除すべき異物を認識、結合し、無毒化する機能を持つ (抗体とも呼ばれる)。通常は血液や体液を循環しているが、作られた抗体が自身の組織を認識する場合、その組織に沈着して、臓器を傷害する反応が起きてしまう。

※6 **IL-21**：様々な免疫細胞に作用し、T 細胞の傷害活性の増強、分化促進、B 細胞による抗体産生の促進、ナチュラルキラー細胞の活性化などを介して、免疫増強、自己免疫応答等において多彩な生理学的役割を示す。

※7 **IFN- γ** ：T 細胞が活性化した際に産生し、異物を排除するための免疫応答の誘導・拡大に寄与する液性因子。特に、がん排除に関わる他の免疫応答の活性化を促進するため、抗腫瘍活性の中心的役割を果たす。

※8 **副反応**：病気の治療に用いる薬剤の主な効果とは異なる生体反応。がん免疫療法の場合には、治療のための薬剤・細胞の投与によって免疫反応が起こり、それによりがんが退縮するという望まれる効果に対して、投与との因果関係を問わず発生した望まない症状 (有害事象) を含めた反応を指す。

※9 **ケモカイン**：ごく微量で機能し、その濃度勾配の方向に免疫担当細胞を遊走させる活性をもつ液性因子の総称。細胞の組織間移動、組織内局在を調整することにより、様々な免疫応答を制御する。

<研究者のコメント>

「老化」と「がん免疫療法による免疫反応」という観点から研究を進める過程で、本成果を見出すことができませんでした。PD-1 阻害療法に伴う肺臓炎など、特定の irAE 病型はがん患者の年齢と相関するという報告もあり、引き続き、個体老化による免疫応答の変容について着目して研究を継続していきたいと思います。(塚本博丈)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Aging-associated and CD4 T cell-dependent ectopic CXCL13 activation predisposes to anti-PD-1 therapy-induced adverse events (加齢に伴う CD4 T 細胞依存性の異所性 CXCL13 活性化は、抗 PD-1 阻害療法に伴う有害事象を誘発する素因となる)

著者：Hirotake Tsukamoto*, Yoshihiro Komohara, Yusuke Tomita, Yuji Miura, Takanobu Motoshima, Kosuke Imamura, Toshiki Kimura, Tokunori Ikeda, Yukio Fujiwara, Hiromu Yano, Tomomi Kamba, Takuro Sakagami, Hiroyuki Oshiumi (*Corresponding author)

掲載誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; PNAS

DOI：10.1073/pnas.2205378119