

## 抑制性の免疫細胞集団に着眼した 転移性脳病変に対する新規治療開発

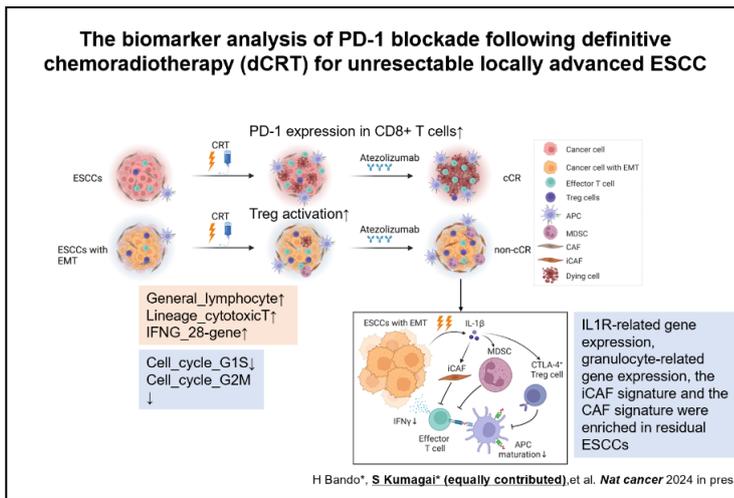
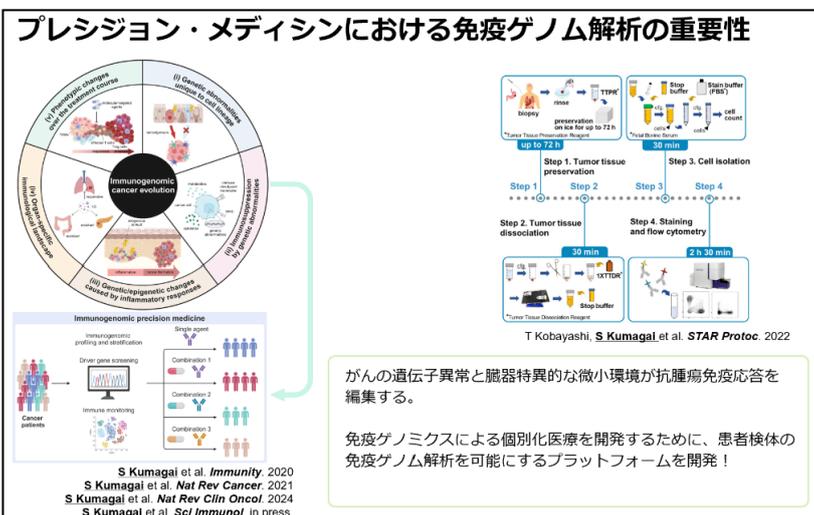
国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野  
熊谷 尚悟

近年、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の臨床効果が証明され臨床展開が進んでいる。しかし ICI に耐性の症例も多く、効果予測バイオマーカーや効果を高める新規治療法の開発が枢要である。抗腫瘍免疫応答の本態は CD8 陽性 T 細胞だが、自己に対する免疫応答を抑制制御する仕組みとして存在する抑制性 T 細胞(Treg)が、がん免疫でも重要な役割を果たしている。これまで申請者は、世界的な成果を上げている研究協力者である設楽ら (Shitara K, et al *N Engl J Med* 2020, *Lancet* 2018)と集積した臨床検体を用いて、がん細胞側の腫瘍遺伝子異常と CD8 陽性 T 細胞及び Treg との関係を解析して ICI の奏効における CD8 陽性 T 細胞や eTreg の役割を解明してきた (Kumagai S, et al. *Immunity* 2020, *Nat Rev Cancer* 2021)。EGFR 遺伝子変異などのドライバー遺伝子変異陽性がんはしばしば非炎症性腫瘍微小環境を呈する。これらの事象は、

一つのドライバー遺伝子変化が発がん免疫逃避において二重の役割をもちうることを示している。言い換えれば、これらのがんではゲノムの進化と免疫学的進化が同時に起こり、その結果、急速な免疫逃避が起こっていると考えられる。そして、がん進化の主要なドライバーを標的とする分子標的薬が、がん細胞の生存・増殖や免疫抑制的ながんネットワークを破壊することができると考えられる。これらの知見に基づき、申請者はヒトの腫瘍形成における「immuno-genomic cancer evolution」という新しい概念とそれに関連した「immuno-genomic precision medicine」という治療戦略を提唱した (Kumagai S et al. *Sci Immunol* 2025 in press, 右上図)。

また抗 PD-1 抗体治療を実施した進行悪性腫瘍患者の腫瘍浸潤リンパ球の免疫関連分子発現を網羅的に解析して artificial intelligence (AI) を用いて評価したところ、Treg 上の PD-1 高発現が治療耐性に関わり、極めて有用なバイオマーカーとなることを見出した (Kumagai S, et al. *Nat Immunol* 2020)。ICI 単剤の治療から進み、最近では固形がんに対して様々な複合免疫療法が試みられている。ICI 治療効果を高める手法として放射線治療の可能性が指摘されており、研究代表者らは CRT 後に抗 PD-L1 抗体を逐次投与した上部消化管がん患者検体を採取し解析した。本試験において上皮間葉転換 (EMT) を起こしている症例では IL-1 $\beta$  を介して inflammatory cancer-associated fibroblast や Myeloid derived suppressor cell (MDSC) の誘導や Treg の CTLA-4 発現亢進を介して治療抵抗性が導かれることを見出し、原著論文を投稿し受理された (Bando H\*, Kumagai S\* (contributed equally) et al. *Nat cancer* 2025 in press, 右下図)。このように腫瘍局所において Treg を始めとした抑制性の細胞集団がどのように浸潤・活性化し、がん免疫治療抵抗性を生み出しているのかに関して一貫して検討を進め、その基礎免疫学的また臨床医学的重要性について国際誌において発表した (Kumagai S et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2024)。

がん細胞は免疫応答に大きな影響を与えることから、がん細胞の進化により腫瘍間・腫瘍内不均一性が



がん免疫治療抵抗性が導かれることを見出し、原著論文を投稿し受理された (Bando H\*, Kumagai S\* (contributed equally) et al. *Nat cancer* 2025 in press, 右下図)。このように腫瘍局所において Treg を始めとした抑制性の細胞集団がどのように浸潤・活性化し、がん免疫治療抵抗性を生み出しているのかに関して一貫して検討を進め、その基礎免疫学的また臨床医学的重要性について国際誌において発表した (Kumagai S et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2024)。



が高まっていることが判明した。また LCNEC に加えて胃・食道・膵臓の NEC 検体に関しても合計 100 例の FFPE 検体を収集し、現在、免疫応答を解析中である。LCNEC 検体に関しては術後再発において ICI を含んだ抗がん剤治療を実施した症例も 30 例ほど存在し、治療効果との兼ね合いを検討したところ、腫瘍における DLL3 発現が高いと複合免疫療法に抵抗性を認めることが判明した。これらの結果、LCNEC 症例や転移性病腫瘍病変ではセロトニン合成酵素である Z1 や Z2 発現が高まり、治療標的となり得ること、また、腫瘍浸潤抑制性マクロファージ上にセロトニン受容体である Z3 発現高まりこちらに関しても治療標的になり得ることが判明した。

マウス骨髄由来マクロファージ(BMDM)を M2 へ誘導した後にセロトニンを投与すると免疫抑制性分子の発現が上昇した。M2-BMDM と遺伝子 Z1 を knockdown した SCLC 細胞を共培養すると免疫抑制性分子の発現が低下した。これらの結果、NEC が産生するセロトニンがマクロファージを免疫抑制性の表現型に極性化させていることが示された。Z3 阻害剤ががん免疫治療戦略に寄与するかを検討するために、マクロファージを誘導し、セロトニン投与 24 時間前に選択的 HTR7 阻害剤を投与することで表現型が変化するかを検討したところ、マクロファージの免疫抑制分子の発現が低下することが判明した。

さらに Z1 を knockdown したマウス SCLC 細胞株をマウス皮下へ移植した所、腫瘍内の M2 マクロファージの数が低下し、抑制性分子を発現する M2 マクロファージの数も減少することが判明した。

Z1 を knockdown したマウス SCLC 細胞株をマウス皮下へ移植し、抗 PD-1 抗体による治療を行った。Z1 の knockdown は腫瘍の増殖を抑制した。Z1 の knockdown により、抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果が増強した。これらにより Z1 の阻害と抗 PD-1 抗体の併用は新たな複合免疫療法となり得ることが示された。

さらにメカニカル解析を進めるための Lymz-cre-Z3-flox コンディショナルノックアウトマウスを作成した。これらのマウスモデルにおいて、in vivo にて ICI 治療感受性が高まること、また DLL3-CD3 二重化抗体の治療効果が高まることが判明した。また、Z3 阻害剤もしくは Z1 阻害剤を ICI 治療に併用することで治療感受性を向上することが判明した。さらには現在 HTR7 の blocking 抗体作出に加え、DLL3 と Z3 blocking の二重化抗体の開発を検討しており、合計 4 種類に関して治療戦略を検討し、これらの臨床導出の可能性を検討している。

貴重な研究の機会をお与えくださいましたアステラス病態代謝研究会の皆様にご心より感謝申し上げます。