

Figure 1. Alterations of genes and signaling in cancer cells trigger multiple immunosuppressive cascades. Alterations of oncogenes and subsequently activated signaling, such as MAPK, STAT3, β -catenin, and NF- κ B in human cancer cells, trigger multiple immunosuppressive cascades, including production of multiple immunosuppressive cytokines and chemokines, such as TGF- β , IL-10, CCL2, subsequent impairment of DC function, and induction of various immunosuppressive cells such as MDSCs, M2-like macrophages, and T_{reg} cells.

promotes melanoma cell proliferation and invasion but also promotes production of multiple immunosuppressive cytokines, such as IL-6, IL-10, and VEGF.^{16,17} These cytokines suppress T cell stimulatory activity of DCs through decreased IL-12 and TNF- α production and increased IL-10 production. Treatment of human melanoma cells with BRAF (V600E)-specific shRNA or MEK inhibitors resulted in decreased immunosuppressive activity, indicating that the MAPK pathway is involved in DC impairment by melanoma cells.¹⁷ Therefore, the BRAF–MAPK axis is involved in multiple hallmarks of cancer, including cancer cell proliferation, invasion, and immunosuppression. Blockade of the BRAF–MAPK axis not only inhibits cell proliferation and invasion of, but also reverses immunosuppression by melanoma cells, indicating that the MAPK signal pathway might be an attractive target for melanoma treatment (Fig. 2).^{16,17}

Although MAPK inhibition may also suppress proliferation of antitumor T cells, recently developed BRAF inhibitors that preferentially inhibit mutant BRAF may have less T cell inhibitory activity.

In clinical trials, administration of BRAF inhibitors reduced tumor size in some patients, indicating induction of melanoma cell death *in vivo*.¹⁸ Therefore, the selective mutant BRAF inhibitors may be useful in combination with immunotherapies through the following mechanisms: (1) reduction of tumor volume via cell death and inhibition of proliferation, subsequent decrease of immunosuppressive activity, and increased release of endogenous tumor antigens, including unique mutated antigens, leading to induction of multiple autologous tumor-specific T cells due to less inhibitory activity of the selective BRAF inhibitors for T cell proliferation; (2) restoration of immunocompetence via decreased production of multiple immunosuppressive cytokines, and subsequent simultaneous inhibition of multiple immunosuppressive cascades; (3) increased susceptibility of melanoma cells to cytotoxic T cells (CTLs) due to the reported increased expression of melanosomal tumor antigens;¹⁹ and (4) decreased metastatic ability of melanoma cells. In fact, administration of mutant BRAF–selective inhibitor alone has recently demonstrated increased

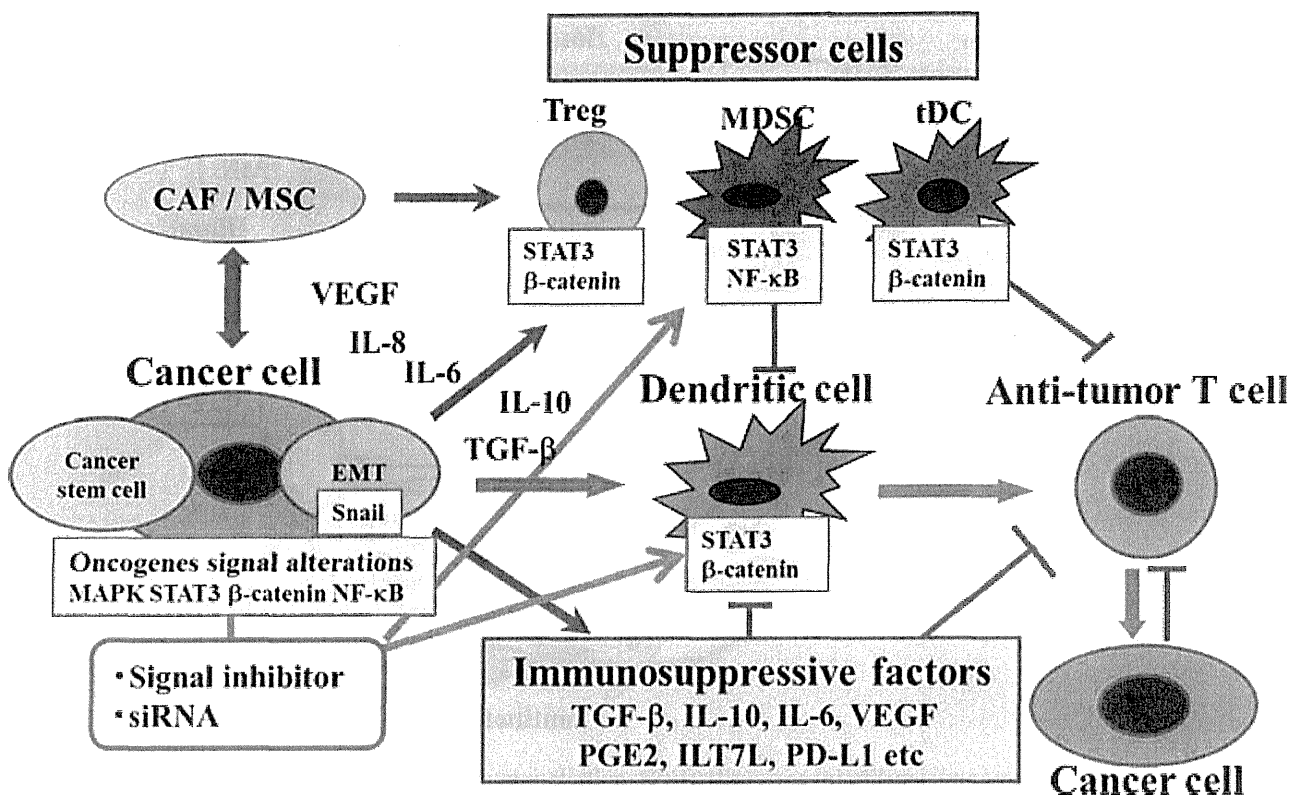


Figure 2. Reversal of cancer-induced immunosuppression by targeting cancer and immune cells with signal inhibitors. Inhibitors for altered signaling molecules, such as BRAF, STAT3, β -catenin, and NF- κ B, may restore immunocompetence of cancer patients by acting on both cancer cells and various immune cells, such as DCs, MDSCs, and T_{reg} cells.

infiltration of granzyme-positive CD8⁺ T cells in tumors, which correlated with tumor reduction.²⁰

STAT3 signal pathway

Activation of STAT3 signaling is also observed in human melanoma cells. Similar to BRAF depletion, STAT3 depletion by lentiviral shRNA resulted in inhibition of multiple immunosuppressive cytokines, including IL-6, IL-10, and VEGF.¹⁷ These cytokines activate STAT3 in various immune cells, including DCs, MDSCs, and T_{reg} cells, rendering them immunosuppressive. In a mouse tumor model, STAT3-depleted DCs were found to be resistant to tumor-derived immunosuppressive factors and to have enhanced T cell stimulatory activity via high IL-12 production.²¹ Injection of STAT3-depleted DCs into tumors that are immunosuppressed resulted in stronger antitumor effects accompanied by induction of IFN- γ -producing tumor-specific T cells compared to regular DCs.²¹ Similarly, subsequent work in progress has indicated that STAT3-depleted macrophages are also resistant to tumor-derived immunosuppressive cytokines, and induction of immunosuppressive MDSCs expressing arginase may

be inhibited by STAT3 depletion. These results indicate that activation of STAT3 in cancer cells triggers induction of various immunosuppressive cells, including tolerogenic DCs and MDSCs, partly via STAT3 activation in the immune cells. Therefore, STAT3 inhibitors may also be useful for reversal of cancer-induced immunosuppression by acting on both cancer cells and various immune cells.

In a murine tumor model, various STAT3 inhibitors have been shown to augment antitumor immunity.^{22,23} STAT3 inhibitors are currently being evaluated as cancer therapy in clinical trials, and their immunological effects should be evaluated in the future. In addition, inhibitors of upstream molecules of STAT3, including JAK and further upstream molecules such as EGF-R/VEGF-R, are already available in clinic, and may be useful for reversal of immunosuppression and combined use with immunotherapy. JAK inhibitors have been shown to augment antitumor immunity and enhance antitumor effects in combination with immunotherapies, such as IL-12 administration.²⁴ We have preliminary data indicating that EGF-R inhibitors can suppress production of immunosuppressive cytokines from

human lung cancer cells with EGF-R mutations; administration of EGF-R inhibitors along with cancer vaccines seems to provide synergistic antitumor effects through direct and indirect enhancement of T cell stimulatory activity of DCs in murine tumor models (the indirect enhancement may be via decreased immunosuppressive cytokines from cancer cells). Administration of a multikinase inhibitor, sunitinib, which also suppresses downstream STAT3 signaling, was reported to decrease MDSCs and T_{reg} cells, and increase IFN- γ -producing T cells, in renal cell carcinoma (RCC) patients.²⁵ Administration of dasatinib, another multikinase inhibitor that also inhibits downstream STAT3 signaling, resulted in increased response rates in some patients with Ph1⁺ CML and ALL, accompanied by LGL lymphocytosis- and autoimmune-like syndrome.²⁶ In other work in progress and thus far unpublished, we have found natural compounds in traditional Japanese Kampo medicines that inhibit STAT3 and MAPK pathways, as well as augment antitumor T cell responses when administered in murine tumor models. These observations are consistent with the idea that STAT3 inhibition strategies may be useful for immunotherapy.

NF- κ B signal pathway

Some human ovarian cancers produce high amounts of IL-6, IL-8, and CCL2 in a NF- κ B-dependent manner. In unpublished preliminary studies, we have found that high plasma levels of IL-6 and IL-8 correlated with poor prognosis of cancer patients and poor response to various immunotherapies. NF- κ B inhibitor not only inhibited production of IL-6, IL-8, and CCL2 by cancer cells, but also inhibited differentiation of monocytes to immunosuppressive macrophages in the presence of cancer cell-derived factors. Administration of the NF- κ B inhibitor enhanced antitumor T cell responses possibly through reversal of immunosuppressive conditions in a murine tumor model (manuscript in preparation). In human RCC, an NF- κ B inhibitor was also found to decrease the intrinsic expression of ILT7L, which inhibits IFN- α production by plasmacytoid DCs.²⁷ These results indicate that appropriate doses of NF- κ B inhibitors may augment antitumor T cell responses by acting on both cancer and immune cells, although high doses of NF- κ B inhibitors may also ameliorate induction of antitumor T cells.

Wnt/ β -catenin signal pathway

Activation of the Wnt/ β -catenin pathway is observed in about 30% of human melanomas and correlates with IL-10 production by melanoma cells. Culture supernatant of melanoma cells generated DCs with high IL-10 and low IL-12 production, less T cell stimulatory activity *in vitro* (partly in an IL-10-dependent manner), and an ability to induce FOXP3⁺ T_{reg} cells. Pretreatment of melanoma cells with β -catenin-shRNA reduced these immunosuppressive activities. When the β -catenin-activated human melanoma cells were implanted in severe combined immunodeficiency (SCID) mice, mouse DCs in spleen and tumor had impaired T cell stimulatory activity, partly due to IL-10 produced by human melanoma cells.²⁸ Administration of a β -catenin inhibitor restored the T cell stimulatory activity in splenic DCs of these mice.²⁸ Since β -catenin was reported to be involved in generation of regulatory DCs and survival of T_{reg}, β -catenin inhibitor may also be useful for reversal of cancer-induced immunosuppression by acting on both cancer and immune cells.

Clinical implications of immunosuppression mechanisms

The specific steps that should be inhibited in these immunosuppressive cascades for effective reversal of immunosuppression in cancer patients have yet to be identified.¹⁰ Targeting activated signaling molecules in cancer cells, upstream of the cascades, may simultaneously inhibit multiple immunosuppressive mechanisms and exert direct antitumor effects, such as inhibition of cancer cell proliferation and destruction of cancer cells, which may lead to further induction of immune responses to endogenous tumor antigens, including patients' unique antigens (e.g., mutated antigens). Signal inhibitors may also have direct effects on immune cells, including direct activation of immune cells or inhibition of generation of immunosuppressive cells, such as T_{reg} cells and MDSCs (Fig. 2). However, upstream inhibition may also cause more broad adverse effects, including suppression of antitumor immune response; although it may be avoided by use of appropriate doses of inhibitors, as shown for NF- κ B inhibitor, or by use of mutant molecule-specific inhibitors, such as mutant BRAF-selective inhibitors. In contrast, downstream targeting, including of immunosuppressive effectors such as TGF- β , IL-10,

PD-L1, IDO, Cox2, MDSCs, and T_{reg} cells, by using antibodies or small molecule inhibitors may result in more specific and efficient blockade with less broad adverse effects, although inhibition of one molecule or cell type may be insufficient to reverse immunosuppression overall. The combination of upstream signal inhibitors and downstream blockade of major immunosuppressive factors (e.g., neutralizing or blocking Ab for TGF- β and PD-L1) may also be an attractive strategy for effective restoration of antitumor immune responses.

Altogether, targeting activated signaling molecules involved in triggering multiple immunosuppressive cascades may effectively treat cancer through restoration of antitumor immune responses. Combined treatment with these molecular-targeted drugs and various immunotherapies, including cancer vaccines and check point blockade, should be evaluated in future clinical trials. Since activated signaling molecules are different among patients even with the same type of cancers, using personalized strategies will be important. In addition to their therapeutic implications, evaluation of altered gene/signaling status (e.g., pERK, pSTAT3, nuclear translocation of NF- κ B, or β -catenin) may also be useful for diagnosis of cancer patients because altered gene and signaling affect immune status, indicated by, for example, tumor infiltration of memory CD8⁺ T cells and level of serum cytokines (e.g., IL-6, IL-8), which correlates with prognosis and treatment response in cancer patients.

Conclusion

Understanding the molecular basis of immunopathology in tumor-associated microenvironments is essential for the development of effective cancer diagnostic methods and therapy, not only for immunotherapy, but also for other standard cancer therapies such as chemotherapy. In particular, immunotherapy (e.g., cancer vaccine and check point blockade) combined with molecular-targeted drugs, currently used as single agents, is a promising strategy to be exploited in future clinical trials.

Acknowledgments

The authors thank Ms. Misako Horikawa and Ms. Ryoko Suzuki for assistance with manuscript preparation. This work was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (23240128, 21591445) from the Japan Society for Promotion of Science, a re-

search program of the Project for Development of Innovative Research on Cancer Therapeutics (P-Direct) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare, and Translational Research grant from New Energy and Industrial Technology Development Organization, Japan.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Kawakami, Y., T. Fujita, Y. Matsuzaki, *et al.* 2004. Identification of human tumor antigens and its implications for diagnosis and treatment of cancer. *Cancer Sci.* **95**: 784–791.
2. Kawakami, Y., S. Eliyahu, C.H. Delgado, *et al.* 1994. Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91**: 3515–1519.
3. Kawakami, Y., S. Eliyahu, C.H. Delgado, *et al.* 1994. Identification of human melanoma antigen recognized by tumor infiltrating lymphocytes associated with in vivo tumor rejection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91**: 6458–6462.
4. Kawakami, Y., S. Eliyafu & C. Jennings. 1995. Recognition of multiple epitopes in the human melanoma antigens gp100 by tumor infiltrating T-lymphocytes associated with in vivo tumor regression. *J. Immunol.* **154**: 3961–3968.
5. Parkhurst, M.R., M.L. Salgaller, S. Southwood, *et al.* 1996. Improved induction of melanoma reactive CTL with peptides from the melanoma antigen gp100 modified at HLA-A*0201 binding residues. *J. Immunol.* **157**: 2539–2548.
6. Rosenberg, S.A., J. Yang, D. Schwartzentruber, *et al.* 1998. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat. Med.* **4**: 321–327.
7. Schwartzentruber, D.J., D.H. Lawson, J.M. Richards, *et al.* 2011. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* **364**: 2119–2127.
8. Rosenberg, S.A., J.C. Yang, R.M. Sherry, *et al.* 2011. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* **17**: 4550–4557.
9. Schreiber, R.D., L.J. Old & M.J. Smyth. 2011. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* **331**: 1565–1570.
10. Yaguchi, T., H. Sumimoto, C. Kudo-Saito, *et al.* 2011. The mechanisms of cancer immunoescape and development of overcoming strategies. *Int. J. Hematol.* **93**: 294–300.
11. Fridman, W.H., F. Pagès, C. Sautès-Fridman & J. Galon. 2012. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer* **12**: 298–306.
12. Galon, J., F. Pagès, F.M. Marincola, *et al.* 2012. Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force. *J. Transl. Med.* **10**: 205.

13. Fuertes, M.B., S.R. Woo, B. Burnett, *et al.* 2013. Type I interferon response and innate immune sensing of cancer. *Trends Immunol.* **34**: 67–73.
14. Tsujikawa, T., T. Yaguchi, G. Ohmura, *et al.* 2013. Autocrine and paracrine loops between cancer cells and macrophages promote lymph node metastasis via CCR4/CCL22 in head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* DOI: 10.1002/ijc.27966.
15. Kudo-Saito, C., H. Shirako, T. Takeuchi & Y. Kawakami. 2009. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells. *Cancer Cell* **15**: 195–206.
16. Sumimoto, H., M. Miyagishi, H. Miyoshi, *et al.* 2004. Inhibition of growth and invasive ability of melanoma by inactivation of mutated BRAF with lentivirus-mediated RNA interference. *Oncogene* **23**: 6031–6039.
17. Sumimoto, H., F. Imabayashi, T. Iwata & Y. Kawakami. 2006. The BRAF-MAPK signaling pathway is essential for cancer-immune evasion in human melanoma cells. *J. Exp. Med.* **203**: 1651–1656.
18. Chapman, P.B., A. Hauschild, C. Robert, *et al.* 2011. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* **364**: 2507–2516.
19. Boni, A., A.P. Cogdill, P. Dang, *et al.* 2010. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res.* **70**: 5213–5219.
20. Wilmott, J.S., G.V. Long, J.R. Howle, *et al.* 2011. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res.* **18**: 1386–1394.
21. Iwata-Kajihara, T., H. Sumimoto, N. Kawamura, *et al.* 2011. Enhanced cancer immunotherapy using STAT3-depleted dendritic cells with high Th1-inducing ability and resistance to cancer cell-derived inhibitory factors. *J. Immunol.* **187**: 27–36.
22. Kortylewski, M., M. Kujawski, T. Wang, *et al.* 2005. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multi-component antitumor immunity. *Nat. Med.* **11**: 1314–1321.
23. Lee, H., S.K. Pal, K. Reckamp, *et al.* 2011. STAT3: a target to enhance antitumor immune response. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **344**: 41–59.
24. Burdelya, L., R. Catlett-Falcone, A. Levitzki, *et al.* 2002. Combination therapy with AG-490 and interleukin 12 achieves greater antitumor effects than either agent alone. *Mol. Cancer Ther.* **1**: 893–899.
25. Ko, J.S., A.H. Zea, B.I. Rini, *et al.* 2009. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin. Cancer Res.* **15**: 2148–2157.
26. Mustjoki, S., M. Ekblom, T.P. Arstila, *et al.* 2009. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* **23**: 1398–405.
27. Tsukamoto, N., S. Okada, Y. Onami, *et al.* 2009. Impairment of plasmacytoid dendritic cells for IFN production by the ligand for immunoglobulin-like transcript 7 expressed on human cancer cells. *Clin. Cancer Res.* **15**: 5733–5743.
28. Yaguchi, T., Y. Goto, K. Kido, *et al.* 2012. Immune suppression and resistance mediated by constitutive activation of Wnt/ β -catenin signaling in human melanoma cells. *J. Immunol.* **189**: 2110–2117.

化学療法・分子標的薬による免疫応答増強

Activation of the immune system against cancers by chemotherapeutic regimens



谷口智憲(写真) 河上 裕

Tomonori YAGUCHI and Yutaka KAWAKAMI

慶應義塾大学医学部先端医学研究所細胞情報研究部門

◎近年、がん組織での免疫環境が免疫療法の効果のみならず、その他の治療の効果や予後に影響を与えることがわかり、がん免疫微小環境の制御、改善の重要性が認識されている。一般に、がん組織内はさまざまな機構で免疫抑制状態が誘導されているが、近年その機構が分子レベルで解明され、これらを標的とする治療法が開発されている。さらに既存の抗がん剤や分子標的薬に関しても、がん細胞を直接殺傷する薬効に加えて、がん細胞からの免疫抑制分子の産生を阻害する効果、がん細胞に免疫原性を高めた死を誘導する効果、免疫細胞に対して直接働き免疫増強を誘導する効果によりがん免疫微小環境の改善ができること、免疫療法との併用で効果の増強が可能となることが明らかとなっている。

Key word : がん免疫療法, 化学療法, がん免疫回避, がん微小環境

がん細胞の特徴は、さまざまな遺伝子異常により自律的に増殖・生存可能なことと従来考えられてきたが、最近がんの周囲の環境(がん微小環境)もがん細胞に多大な影響を与え、がん固有の特徴の形成に関与していることがわかってきた。そのひとつが宿主の免疫監視機構からの回避(がん免疫回避)である¹⁾。

腫瘍組織ではさまざまな免疫細胞の浸潤がみられる。一般に臨床で認められるようになったがん組織ではがん細胞自身からの免疫抑制物質の産生、制御性 T 細胞(regulatory T cell: Treg)に代表される抑制性免疫細胞の誘導など、さまざまな機構で免疫抑制が誘導され、がん免疫回避が成立している(表1)²⁾。炎症は発がんの原因、がん細胞の増殖、転移の助長因子として働く一方、Th1 応答が強く誘導された場合など、ある局面においては腫瘍拒絶にも働く。最近、腫瘍組織中への CD8 陽性 T 細胞の浸潤に代表される抗腫瘍免疫応答の有無が、大腸がんなどさまざまながんで予後や化学療法の奏効率と相関しているとの報告がなされている³⁾。腫瘍組織の免疫環境が免疫療法の効果のみならず、その他の治療効果や予後に影響を

与えていることが示され、腫瘍組織の免疫環境を改善することの重要性が認識されている⁴⁾。

既存の抗がん剤はがん細胞自体を標的として開発されてきたが、最近、これらの薬剤ががん細胞だけでなく周囲の免疫細胞にも影響を与えていることが明らかとなってきた。本稿では、抗がん剤によるがん免疫微小環境の制御法を紹介する。

免疫抑制分子や免疫抑制細胞に対する標的薬

がん微小環境では Treg や MDSC(myeloid-derived suppressor cell)などの免疫抑制性の細胞や分子が誘導され、これらの機能を抗体医薬や低分子化合物を用いて制御し、がん免疫応答を増強させる試みが行われている。もっとも代表的な、PD-1/PD-L1, CTLA-4 などの補助刺激分子に対する抗体医薬は臨床試験で効果を認め、なかでも抗 CTLA-4 抗体(ipilimumab)は 2011 年に FDA に認可された。これらの薬剤や Treg を標的とした治療に関しては本特集、杉山・西川「免疫抑制の克服による抗腫瘍免疫応答増強の可能性——抗腫瘍免疫応答の抑制解除」の稿を参照されたい。

表 1 抗がん剤による抗腫瘍免疫増強の作用機序

作用機序	治療薬
1. がん細胞側の免疫逃避を改善	
A) 腫瘍抗原の発現低下を回復	daunorubicin, BRAF 阻害薬
B) HLA の発現低下を回復	gemcitabine, oxaliplatin
C) CTL(cytotoxic T lymphocyte)への感受性低下を改善	cyclophosphamide, EGFR-TKI
D) 腫瘍細胞の発現する免疫抑制性分子を抑制 (IL-10, IL-6, VEGF, IDO, PD-L1 など)	cisplatin, doxorubicin, paclitaxel 5-FU, CPT-11 シグナル阻害薬(STAT3 阻害薬など) 抗 PD-L1 抗体 IDO 阻害薬(1MT, MTH-Trp), imatinib(IDO 抑制)
2. がん細胞に immunogenic cell death(ICD)を誘導	cyclophosphamide, doxorubicin, mitoxantrone, oxaliplatin, bortezomib, AG490
3. 宿主側の免疫逃避を改善	
A) 抗腫瘍免疫担当細胞の機能不全を回復 (活性化 T 細胞上に発現する免疫抑制性膜分子)	抗 CTLA-4 抗体 抗 PD-1 抗体
B) 免疫抑制性細胞の誘導を阻害	
① 制御性 T 細胞(T _{reg})	抗 CTLA-4 抗体, cyclophosphamide, paclitaxel, sunitinib, sorafenib, imatinib
② MDSC(myeloid derived suppressor cell)	gemcitabine, 5-FU, docetaxel, cyclophosphamide, sorafenib, sunitinib, PGE5 阻害薬, ATRA, COX2 阻害薬
③ 制御性樹状細胞(IDO の発現)	IDO 阻害薬(1MT, MTH-Trp)
4. その他	
LGL(large granular lymphocyte)の増加 腫瘍量の減少 がん抗原の放出	dasatinib

その他の免疫抑制分子を標的とした、現在新しく開発されている薬剤を以下にまとめる。

1. IDO(indoleamine 2,3-dioxygenase)を標的とした治療

IDO は必須アミノ酸であるトリプトファン代謝酵素で、周囲にあるトリプトファンを消費し、トリプトファン欠乏に極端に弱い T 細胞の機能を障害する。正常組織では胎盤に発現し、母体による胎児の拒絶を阻止する重要な役割をもつ。多くのがん細胞は IDO を異所性に発現しており、悪性黒色腫や卵巣がんでは予後不良との相関が報告されている。これは IDO の発現により細胞傷害性 T 細胞の活性が阻害され、がん細胞が宿主の免疫監視機構から回避しているためであると考えられる。また、IDO は腫瘍間質細胞、とくに抗原提示細胞にも発現する。乳がん、大腸がんをはじめとするさまざまながんで、IDO を高発現する樹状細胞が腫瘍組織内、リンパ節内で認められており、T 細胞の機能が抑制され、免疫抑制が成立している。IDO に対する阻害薬は、これまでに 1-

MT(1-methyl-tryptophan), MTH-Trp (methylthiohydantoin-tryptophan)などが知られているが、さらに活性の強い阻害薬が複数開発されている²⁾。現在 1-MT と、がんワクチンや docetaxel などの抗がん剤を併用した臨床試験が実施され、その臨床効果が検証されている。

トリプトファンは IDO によってキヌレニンに代謝されるが、最近このキヌレニンがダイオキシンレセプターである AhR(aryl hydrocarbon receptor)を活性化し、Treg を誘導することが示された⁵⁾。さらに、グリオーマにおいてはがん細胞が異所性に発現する TDO(tryptophan-2,3-dioxygenase)によってキヌレニンの腫瘍組織における濃度が上がり、AhR を介して腫瘍に対する免疫応答を抑制することが報告された。TDO は IDO と同様キヌレニンの代謝酵素であり、従来はその発現は肝や脳に限られ、腫瘍組織でのトリプトファン代謝はもっぱら IDO が担っていると考えられていたが、TDO も腫瘍で発現し免疫抑制に関与していることが示された。これらの結果よ

り、トリプトファンは欠乏することとその代謝物のキヌレニンの両方で、がん免疫回避に関与していることがわかり、今後さらなる解析が期待されている。

2. MDSC (myeloid-derived suppressor cell) を標的とした治療

MDSCは免疫抑制能をもつ骨髄系細胞の総称であり、マウスではCD11b⁺、Gr-1⁺がマーカーとされている。動物モデルにおいてはMDSCががん免疫回避に関与していることを示す報告が数多くあり、その免疫抑制能はおもにMDSCに発現する2つの酵素、NOS2(inducible nitric-oxide synthase 2)とARG1(arginase 1)が担っている。NOS2はNOの産生を介して、T細胞のIL-2レセプターシグナル伝達を抑制することでアポトーシスを誘導し、またARG1はアルギニンの代謝酵素で、アルギニンを周囲の環境から消費することでT細胞の機能を抑制する。ヒトでのMDSCのマーカーは特異的なものがなくLin⁻HLA-DR⁻CD33⁺やCD14⁻CD11b⁺CD33⁺などが提唱され、さまざまながん種で免疫抑制に働いていることが示されている。

Gemcitabineはマウス腫瘍モデルで、MDSCを抑える作用が報告されている。臨床試験では、gemcitabineは比較的免疫抑制作用がない化学療法剤としてがん抗原免疫療法に併用され、がん抗原特異的T細胞の誘導増強の可能性が報告されているが、MDSCの動態などの詳細な解析はされていない。膵がんに対して、gemcitabineを併用したがん抗原ペプチドワクチンの臨床試験が実施され、腫瘍径の減少や腫瘍マーカーの減少などが認められている⁶⁾。

このほかにもさまざまな薬剤でMDSCの抑制が報告されている⁷⁾。多標的チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)のsunitinibでは、腎がん患者においてMDSCを減少させる。白血病治療薬であるATRA(all-trans-retinoic acid)は分化誘導をかけることで、MDSCを減少させることがマウスやヒトの臨床試験で報告されている。男性性機能障害治療薬であるPDE-5(phosphodiesterase-5)阻害薬は、NOS2やアルギナーゼの発現を減少させ、MDSCを抑制する。NSAIDsであるCOX-2阻害

薬もアルギナーゼの発現を減少させ、MDSCを抑制する機能があると報告されている。

従来化学療法剤を用いた、がん免疫応答の増強

多くの抗がん剤は免疫抑制作用があり、免疫療法の組合せとして好ましくないと思われがちであるが、投与方法によっては免疫増強、免疫抑制解除を目的として使用できる。抗がん剤は、腫瘍細胞および免疫細胞に対して以下の8つの機序で作用し、抗腫瘍免疫応答の増強に働いているかもしれない(表1)。

- ① がん細胞量減少による、直接的な免疫抑制状態解除。
- ② がん細胞のアポトーシス、ネクローシスによる、がん抗原の放出。
- ③ Immunogenic cell death(ICD)の誘導によるがん細胞の免疫原性の増大。
- ④ TregやMDSCなどの免疫抑制性細胞に対する阻害作用。
- ⑤ がん細胞の免疫抑制分子産生に対する阻害作用。
- ⑥ がん細胞上のHLAの発現上昇。
- ⑦ 腫瘍抗原の発現上昇。
- ⑧ がん細胞のCTLに対する感受性の増大。

このような観点から免疫抑制作用があまり強くない抗がん剤を適当な用量、タイミングで使い、担がん患者の抗腫瘍免疫応答を増強させる報告が近年増えている。

1. がん細胞を標的とした免疫増強作用

ある種の抗がん剤は腫瘍細胞に対して、immunogenic cell death(ICD)の誘導⁴⁾やHLAの発現、CTLへの感受性を変化させることで、抗腫瘍免疫応答増強に働くことがある。アルキル化剤であるcyclophosphamide、アントラサイクリン系薬剤のdoxorubicinやmitoxantrone、白金製剤のoxaliplatinではがん細胞にICDと呼ばれる免疫原性の高い死を誘導する。マウスがん細胞株を用いた担がんマウスモデルでは、これらの薬剤の抗腫瘍効果は免疫不全マウスで治療するより免疫系が正常な同系マウスで治療する方が優れていることがわかって⁴⁾。ICDはcalreticulin(CRT)分子の細

胞膜表面への表出, ATPの細胞外への放出, HMGB1(non-histone chromatin binding protein high mobility group box 1)の放出, HSP70やHSP90などのheat shock protein(HSP)の細胞表面への表出および放出によって誘導される⁸⁾. CRTは通常細胞内のERに存在するが, アポトーシスに伴いがん細胞表面に表出し, “eat me”シグナルとして働き, そのレセプターを発現しているDCによるがん細胞貪食が亢進する. 細胞外のATPは“find me”シグナルとして働き, 免疫細胞を局所に誘導するだけでなく, プリン受容体(P2RX7)に結合しNLRP3インフラマソームを活性化し, IL-1 β の分泌を促し, 炎症反応を惹起する⁹⁾. HMGB1はTLR4のリガンドとして働きDCなどを活性化する. TLR4やP2RX7のSNP(single nucleotide polymorphism)は大腸がんや乳がんで予後に影響を与えると報告されており⁴⁾, ヒトでもこれらの機構ががん免疫応答に何らかの影響を与えていることが推察される. HSPは腫瘍抗原と複合体を形成し, 抗原のDCへの取込みを亢進させる.

上記の抗がん剤に加え, 最近, 多発性骨髄腫の治療薬で, プロテアソーム阻害薬であるbortezomibやJAK2/STAT3阻害薬であるAG490もICDを誘導することが非Hodgkinリンパ腫の一種であるprimary effusion lymphomaで報告されている¹⁰⁾. ICD誘導以外の免疫増強の作用機序としてはgemcitabine, oxaliplatin, cyclophosphamideによるHLA class I分子の発現の上昇や, daunorubicinによる腫瘍抗原の発現上昇, cisplatin, doxorubicin, paclitaxel, 5-fluorouracil(5-FU), CPT-11によるCTLに対する感受性の上昇が報告されている^{3,11)}.

2. 免疫細胞を標的とした免疫増強作用

一般に抗がん剤は, 高容量では免疫細胞に対して免疫抑制的に働くが, 低用量時や投与のタイミングによっては免疫増強的に働くことがある. Cyclophosphamideは低用量で用いた場合, TregやMDSCの抑制効果, T細胞, NK細胞の機能回復, Th17分化促進などを介して抗腫瘍免疫増強に働く. Doxorubicinは所属リンパ節における腫瘍抗原特異的なCD8⁺T細胞の増殖やIL-17産生

$\gamma\delta$ 細胞の腫瘍浸潤を亢進させる. このほか, Tregの抑制作用がpaclitaxel, MDSCの抑制作用がgemcitabine, 5-FU, docetaxelで報告されている^{3,11)}.

最近, メラノーマに対してcyclophosphamideとfludarabineの前投与でリンパ球を減少させた後に, 培養した腫瘍浸潤T細胞の投与による養子免疫療法をメインに, 腫瘍抗原の能動免疫, 大量IL-2投与などを併用した総合的免疫治療を行うと, 生体内で長期に投与T細胞が増殖することが報告され, 50例以上に施行された結果, 約50%にCRを含むPR以上の抗腫瘍効果を認めている¹²⁾. この療法ではリンパ球減少処置によって, 体内のIL-7やIL-15などのサイトカインを, 輸注されたリンパ球が効率よく使用できるようになり, homeostatic proliferationが作動し, 投与T細胞が長期に生存できたことが高い奏効率につながったと考えられている. さらにこの処置はTregなどのリンパ球系抑制性細胞も減少させる作用があることがわかっている¹³⁾. このように, 特定の化学療法剤の併用で免疫抑制解除および抗腫瘍免疫増強が可能であり, 現在, がんワクチンなどの能動免疫療法でも化学療法を併用するさまざまな臨床試験が行われている⁸⁾.

分子標的薬を用いたがん免疫応答の増強

1. EGFR-TKI (gefitinibやerlotinib)

EGFR(epidermal growth factor receptor)特異的チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)であるgefitinibやerlotinibは, EGFR変異のある非小細胞性肺癌に対して優れた臨床効果を認めている. 興味深いことに, 肺癌と同時に白血病を発症した症例にEGFR-TKIを投与したところ, EGFRを発現していないにもかかわらず白血病が寛解した事例がある³⁾. EGFR-TKIはEGFR以外にもさまざまな標的があることが知られており¹⁴⁾, これらの事例ではEGFR-TKIのoff-target効果で, 抗腫瘍効果が誘導された可能性が考えられる. EGFR-TKIは副作用として間質性肺炎や皮疹など自己免疫応答との関連を示唆するものが多く, EGFR以外の分子を標的として免疫細胞にも影響を与えている可能性が高い. 肺胞マクロ

ファージではLPSによる転写因子Fra-1とその標的であるMCP-1の上昇がgefitinibで増強され、上昇したMCP-1によりさらにマクロファージ浸潤が助長され、間質性肺炎の一因となっている可能性がある¹⁵⁾。また一方で、EGFRシグナルの阻害により細胞上のMHC class IおよびIIの発現が上昇するとの報告もある¹⁶⁾。これら種々のメカニズムにより、EGFR-TKIが腫瘍免疫応答増強に働いている可能性が考えられる。

2. Sorafenibとsunitinib

SorafenibやsunitinibはVEGFR, PDGFR, KITなどを標的とする多標的チロシンキナーゼ阻害薬で、前者はさらにRafも阻害する。両薬剤はがん細胞自体や血管新生に対して阻害作用をもち、おもに腎がん、肝がんの治療薬として使用されている。これらの薬剤が標的とするMAPKなどのシグナルは免疫細胞でも重要な役割を担っており、最近これらの薬剤の免疫細胞に対しての作用が明らかとなってきた。どちらの薬剤も腎がん患者において、TregやMDSCの浸潤を抑制すると報告されている。しかし実験的には、sorafenibはDCやNK細胞に対して機能抑制的に働く。Sunitinibは、DCやNK細胞に対してはそのような抑制作用を示さず、*in vivo*ではTh2シフトの是正、T細胞の活性化、免疫抑制性サイトカインや分子の減少など、抗腫瘍免疫応答増強に働くとの報告が多い一方で、T細胞に対しては増殖、サイトカイン産生などを抑制するとも報告され、一定の見解が得られていない¹⁷⁾。これまでの報告からはsorafenibは免疫抑制的であるようであるが、いまのところ臨床における抗腫瘍効果に対する問題点とはなっていない。しかし、免疫療法との併用の際は留意する必要があるであろう。興味深いことに、sorafenibの免疫細胞に対する阻害効果の一部は、直接は標的分子となっていないはずであるNF- κ BやPI3Kシグナルの阻害によるものであると報告されている。これらの多標的キナーゼ阻害薬には未知の分子標的がさらに存在する可能性がある。

3. ABL-TKI (imatinibやdasatinib)

ImatinibやdasatinibはABL-チロシンキナーゼ阻害薬(ABL-TKI)であり、慢性骨髄性白血病(CML)、フィラデルフィア染色体陽性急性リン

パ性白血病(Ph⁺ALL)に対する治療薬である。また、KITなども阻害するため消化管間葉系腫瘍(GIST)などに対しても抗腫瘍効果をもつ。Imatinibは*in vitro*ではT細胞の増殖を抑制するなど、免疫抑制的な作用の報告も散見されるが、*in vivo*ではNK細胞の活性化、STAT3やSTAT5の阻害によるTregの抑制、腫瘍におけるIDOの発現抑制など、腫瘍免疫応答増強に働くことが報告されており、今後さらなるメカニズムの解析が期待されている³⁾。

Dasatinibはimatinib耐性を克服するために開発された第二世代ABL-TKIであり、報告によってはimatinib以上の高い有効性を示すとされている。Dasatinibの主要な標的分子はBCR-ABLキナーゼであるが、そのほかにもSrcをはじめとする数十種類のキナーゼを標的とする。そのなかにはT細胞活性化に必要なLckやFynなども含まれ、dasatinibも*in vitro*では免疫抑制的に働くと考えられていた。しかし、臨床ではむしろ免疫賦活に働くことが示唆されている。

興味深いことに、dasatinib治療患者の数十%が治療後3カ月ほどで、大型顆粒リンパ球(large granular lymphocyte:LGL)増加を伴う、末梢血中のリンパ球数の増加がみられ、この現象はimatinibなどの他のTKIではみられずに、dasatinib特有の現象である。LGLはおもにオリゴクローナルなエフェクターメモリーCD8⁺細胞、およびNK細胞で構成されており、このLGL増加のみられた患者では腸炎、胸水などの自己免疫反応との関連をうかがわせる副作用が有意に多く、また予後が良好であると報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。これらの現象は、dasatinibがLGLの増加という免疫の賦活を介して抗腫瘍効果を増大させている可能性を示唆する。しかし、腫瘍抗原特異的T細胞の誘導をdasatinibが亢進させているかに関しては、LGL増加症例で白血病抗原のPR-1特異的T細胞の検出が報告されてはいる²¹⁾ものの、いまだにエビデンスに乏しく不明である。

興味深いことに、LGL増加症例ではCMVの再活性化が有意に多く、さらにCMV特異的CD8⁺T細胞の増加や、血清中のIP-10、IL-6、MIGなどの増加が報告されている²¹⁾。Dasatinibによる

免疫抑制で、まず CMV が再活性化し、それに伴って上記の炎症性液性因子が産生され、LGL の増加が起こるといふ仮説が提唱されるが、一方で CMV 再活性化と LGL 増加に関連はないとの報告²⁰⁾もあり、この仮説もさらなる検証が必要である。

また最近、dasatinib は *in vitro* で、T 細胞の活性化には抑制的に働くが、NK 細胞を増加させることはできるとの報告もなされた。Dasatinib は imatinib などに比べ標的分子が多く、何らかの特有の作用を免疫細胞に及ぼしていることが考えられる。この現象が CML や Ph⁺ ALL に限定される現象なのか、または他のがんでもみられ、免疫賦活剤としてより多くのがん種に使用できるのか、今後の解析に期待が寄せられている。

4. がんシグナル伝達分子活性化による免疫抑制

がん細胞は異所性にさまざまな免疫抑制分子を産生しがん免疫回避を誘導するが、最近がん細胞で亢進しているシグナル伝達分子によって、これらの免疫抑制分子の産生が制御されていることがわかってきた。著者らは悪性黒色腫において、変異型 BRAF (BRAF^{V600E}) が MAPK シグナル経路を亢進させ、腫瘍増殖に加えて IL-6, IL-10, VEGF などの免疫抑制性のサイトカインの産生に関与し、樹状細胞を抑制していること²²⁾や、Wnt/ β -catenin シグナル経路の亢進により IL-10 が産生され、樹状細胞や CTL の機能を抑制していること²³⁾を見出し、これらのシグナル経路ががん免疫回避の原因となっている可能性を提唱した。そのほかにもがん遺伝子 STAT3 による免疫抑制性サイトカインの産生、MAPK の亢進によるがん細胞上の CD200 の産生亢進とそれによる樹状細胞の抑制、がん遺伝子 Akt の活性化によるがん細胞上での PD-L1 の産生、がん抑制遺伝子 Bin1 の産生低下によるがん細胞での IDO の産生、などの報告がある²⁾。

このように、がんの悪性形質の根本であるがんシグナル伝達異常は、従来研究されてきたがん細胞の増殖や浸潤などにかかわるほかに多数の免疫抑制分子の産生にも関与し、がん免疫回避の根本的原因となり、よい治療標的となりうる。たとえば、悪性黒色腫で使用されている変異型 BRAF 阻

害剤 (PLX4032 や GSK2118436) などは正常免疫細胞への副作用が少なく、かつ上記の免疫回避解除の目的でも使用できそうである。マウスモデルでは養子免疫療法と PLX4032 の併用で抗腫瘍効果の増大が報告されている²⁴⁾。また、BRAF の阻害により腫瘍抗原の発現の増加も報告されている²⁵⁾。STAT3 阻害薬や MEK 阻害薬 (MAPK 経路) も数種類が開発され、アメリカでは臨床試験が進行中である。

興味深いことに、これらのシグナル伝達経路のいくつかは抑制性の免疫細胞においても、その抑制活性を担う重要なシグナルとなっていることがある。がん微小環境中の樹状細胞や Treg は STAT3 が亢進しており、それらの細胞の免疫抑制能に関与している²⁶⁾。著者らは、DC で STAT3 を阻害しておけばがん細胞による免疫抑制に対して抵抗性を獲得することを見出した²⁷⁾。また、Wnt/ β -catenin シグナル経路は Treg の寿命や DCreg の誘導に重要であると報告されている²⁾。STAT3 や Wnt/ β -catenin などの、いくつかのシグナル経路は抑制性の免疫細胞でも重要な働きをもっており、これらのシグナル分子に対する分子標的薬はがん細胞および免疫細胞を同時に標的とすることができ、免疫回避をより効果的に解除できるかもしれない。

おわりに

がん組織中の免疫状態が予後や化学療法の奏効率にも関与していることが示され、がん免疫微小環境の重要性が認識されている。本稿で紹介したように抗がん剤はがん細胞や免疫細胞に作用し、腫瘍免疫応答に影響を与えている。これまでの抗がん剤のスクリーニングは免疫不全マウスにヒトの腫瘍を移植して効果の判定をしており、免疫細胞に対する影響は考慮されていないことがほとんどであった。抗がん作用が顕著にみられなかったために臨床試験でドロップアウトした抗がん剤も、本稿でみたような免疫学的作用を腫瘍、免疫細胞に対してもっている可能性があり、再評価の価値があるかもしれない。また、ヒトの腫瘍、免疫系はマウスと異なる面も多数報告されており、ヒトの腫瘍、免疫系が評価できるマウスモデル

(humanized mouse)の構築も必要で、著者らもその開発に取り組んでいる。また、抗がん剤が免疫細胞へ直接、免疫増強に作用することはわかったが、その分子メカニズムはまだほとんど解明されていない。今後はこれらのメカニズムを明らかにし、最適な投与量とタイミング、免疫療法との併用法を検討していく必要がある。

文献

- 1) Hanahan, D. et al.: *Cell*, **144** : 646-674, 2011.
- 2) Yaguchi, T. et al.: *Int. J. Haematol.*, **93** : 294-300, 2011.
- 3) Galluzzi, L. et al.: *Nat. Rev. Drug Discov.*, **11** : 215-233, 2012.
- 4) Zitvogel, L. et al.: *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **8** : 151-160, 2011.
- 5) Mezrich, J. D. et al.: *J. Immunol.*, **185** : 3190-3198, 2010.
- 6) Yanagimoto, H. et al.: *Cancer Sci.*, **98** : 605-611, 2007.
- 7) Gabrilovich, D. I. et al.: *Nat. Rev. Immunol.*, **12** : 253-268, 2012.
- 8) Vacchelli, E. et al.: *Oncoimmunology*, **1** : 179-188, 2012.
- 9) Zitvogel, L. et al.: *Nat. Immunol.*, **13** : 343-351, 2012.
- 10) Cirone, M. et al.: *PLoS One*, **7** : e31732, 2012.
- 11) Ramakrishnan, R. et al.: *Cancer Immunol. Immunother.*, **60** : 419-423, 2011.
- 12) Dudley, M. E. et al.: *Science*, **298** : 850-854, 2002.
- 13) Gattinoni, L. et al.: *Nat. Rev. Immunol.*, **6** : 383-393, 2006.
- 14) Brehmer, D. et al.: *Cancer Res.*, **65** : 379-382, 2005.
- 15) Takada, Y. et al.: *Oncogene*, **30** : 3821-3832, 2011.
- 16) Pollack, B. P. et al.: *Clin. Cancer Res.*, **17** : 4400-4413, 2011.
- 17) Porta, C. et al.: *J. Cancer*, **2** : 333-338, 2011.
- 18) Mustjoki, S. et al.: *Leukemia*, **23** : 1398-1405, 2009.
- 19) Kim, D. H. et al.: *Haematologica*, **94** : 135-139, 2009.
- 20) Tanaka, H. et al.: *Int. J. Haematol.*, **96** : 308-319, 2012.
- 21) Kreutzman, A. et al.: *Leukemia*, **25** : 1587-1597, 2011.
- 22) Sumimoto, H. et al.: *J. Exp. Med.*, **203** : 1651-1656, 2006.
- 23) Yaguchi, T. et al.: *J. Immunol.*, **189** : 2110-2117, 2012.
- 24) Koya, R. C. et al.: *Cancer Res.*, **72** : 3928-3937, 2012.
- 25) Boni, A. et al.: *Cancer Res.*, **70** : 5213-5219, 2010.
- 26) Yu, H. et al.: *Nat. Rev. Immunol.*, **7** : 41-51, 2007.
- 27) Iwata-Kajihara, T. et al.: *J. Immunol.*, **187** : 27-36, 2011.

* * *

7. 分子標的薬を用いた がん免疫応答の制御

谷口 智慧*・西尾 浩*・里見 良輔*
Yaguchi Tomonori Nishio Hiroshi Satomi Ryosuke
川村 直*・小林明日香*・河上 裕*¹⁾
Kawamura Naoshi Kobayashi Asuka Kawakami Yutaka

*慶應義塾大学医学部 先端医学研究所 細胞情報研究部門¹⁾ 教授

**慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

***慶應義塾大学医学部 呼吸器内科

Summary 近年、様々ながん種で、がんワクチンなどに代表される免疫療法が行われている。しかし、腫瘍免疫回避などが問題で、十分な効果は得られていない。腫瘍免疫回避のメカニズム解析の中で、CTLA-4 や PD-1 などの免疫抑制の責任分子が判明し、それらを標的とする治療法が新しく開発されている。また、既存の抗がん剤に関しても、免疫学的作用が新しく解析され、免疫療法と併用して効果があるものが報告されている。これらの治療法との併用で、従来の免疫療法のさらなる臨床効果の改善が期待される。

はじめに

近年、悪性黒色腫を始めとする様々ながん種で、ヒト腫瘍抗原が同定され、癌抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL: cytotoxic T lymphocyte) の誘導による腫瘍の拒絶が可能となった。実際、がんワクチンなどの能動免疫療法、腫瘍特異的な CTL を体外で増やし投与する養子免疫療法など、様々な臨床試験が広く行われている。しかし、元来のがん抗原の低免疫原性に加え、癌微小環境における免疫抑制が問題となり、能動免疫法では、まだ十分な抗腫瘍効果が得られていないのが現状

である。腫瘍細胞は多様な機序により免疫抑制を誘導し、宿主の免疫防御機構を回避している (腫瘍免疫回避)。そのメカニズムに関しては、癌細胞自身からの免疫抑制物質の産生、制御性 T 細胞 (Treg: regulatory T cell) に代表される抑制性免疫細胞の誘導など、様々な腫瘍免疫回避の成立機構が提唱されており (図 1)¹⁾、癌免疫療法の確立には、このような腫瘍免疫回避の克服が不可欠であると考えられている。最近、このような腫瘍免疫回避の責任分子を標的とした様々な治療法が開発され、免疫療法のさらなる臨床効果増大に貢献している。また、従来使われていた抗がん剤の免疫

CTL (cytotoxic T lymphocyte ; 細胞傷害性 T 細胞) Treg (regulatory T cell ; 制御性 T 細胞)

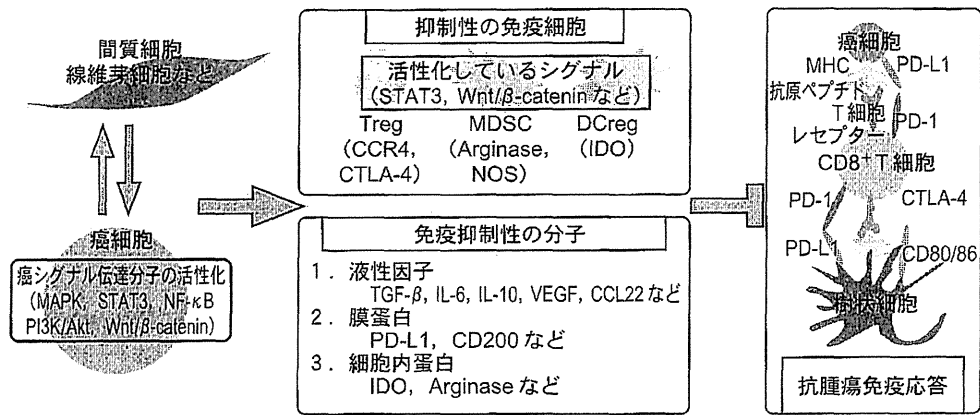


図1 がん微小環境における免疫抑制

がん微小環境では、癌細胞や間質の細胞によって様々な免疫抑制分子が産生され、様々な抑制性の免疫細胞が集積する。その結果、抗腫瘍免疫応答に必要な樹状細胞やCD8⁺T細胞の機能が抑制されている。T細胞上に発現するPD-1やCTLA-4はT細胞の機能を抑制する働きを持っており、免疫抑制解除を目的とした良い治療標的となる。(文献1より)

表1 免疫抑制因子とその治療法

標的分子・細胞	治療薬
CTLA-4 (活性化T細胞, Treg)	抗体医薬 (ipilimumab, tremelimumab)
PD-1 (活性化T細胞)	抗体医薬 (CT-011, MDX-1106 [BMS-936558/ONO-4538], MK-3475)
PD-L1 (癌細胞, DCreg)	抗体医薬 (MDX-1105 [BMS-936559], MPDL3280A)
IDO (癌細胞, DCreg)	1-MT (1-methyl-tryptophan), MTH-Trp (methylthiohydantoin-tryptophan)
Treg	cyclophosphamide, 抗体医薬 (CTLA-4, GITR, OX40, CCR4), ONTAK, LMB-2
MDSC	gemcitabine, ATRA, sunitinib など
腫瘍が産生する免疫抑制分子	STAT3 阻害薬, 変異型 BRAF 阻害薬, MAPK 阻害薬など

腫瘍免疫応答を抑制する様々な因子に対して、新たな治療薬が開発されている。また、既存の抗がん剤も免疫抑制解除を目的として使用できるものがある。(筆者作成)

学的作用も解析が進み、免疫療法との併用効果が検証されている。本稿では、これらの治療法を紹介する(表1)。

1. 免疫抑制分子や免疫抑制細胞に対する標的薬

がん微小環境では、TregやMDSC (Myeloid-

derived suppressor cell) などの免疫抑制性の細胞が誘導され、これらの細胞やがん細胞で発現するCTLA-4, PD-1/PD-L1 (programmed death-1/PD-ligand 1)などの免疫抑制分子が、がん免疫応答を負に制御している。最近、これらの細胞や分子の機能を抗体医薬や低分子化合物を用いて制御し、がん免疫応答を増強させる試みが行われ、臨床効果を認めている。

MDSC (Myeloid-derived suppressor cell) PD-1/PD-L1 (programmed death-1/PD-ligand 1)

1) 制御性T細胞 (Treg) を標的とした治療

Tregとは、T細胞や樹状細胞 (dendritic cell: DC) などの免疫担当細胞に対して抑制的に働くT細胞であり、自己免疫疾患の発症予防に重要な役割を持つ。TregはIL-10やTGF- β などの抑制性のサイトカインの分泌、Granzyme A/Bによる細胞傷害、IL-2の消費などによって、effector T細胞に対して抑制的に働く。Tregの表面マーカーは一般的にCD4⁺、CD25 (IL-2 receptor α chain)⁺とされ、健康人の末梢血中CD4⁺細胞の5~10%を占めるが、これだけでは活性化T細胞も含み、特異的ではない。Foxp3は、Tregの抑制活性の多くを担っている転写因子で、マウスでは特異的マーカーとなり得るが、ヒトでは活性化T細胞でも一過性に発現することが知られている。CD127は、ヒトの活性化T細胞では高発現しているが、Tregでは低発現であるため、両者を区別するマーカーとなる。そのほか、CTLA-4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4)、GITR、OX40などの表面分子が恒常的に発現してTregの機能や維持に関与しており、CCR4、CCR5、CCR7などのケモカインレセプターはTregのリンパ節などへの遊走に深く関与している。ほとんどの癌抗原は自己抗原であるために、癌細胞に対する免疫応答に対してもTregは抑制的に作用し、腫瘍免疫回避の原因となっている。Treg排除を目的とした治療法としては、CTLA-4、CD25、GITR、OX40やCCR4などのケモカインレセプターを標的分子として開発が進められている。

ナイーブT細胞が樹状細胞から抗原提示を受け活性化される際には、MHC (Major histocompatibility complex) とT細胞レセプターの結合による第一シグナルに加えて、抗原提示細胞上の共刺激 (costimulatory) リガンドとT細胞上の共刺激レセプターの結合による第二シグナルが必要で

ある。第二シグナルには、T細胞を活性化する正のシグナルと、抑制する負のシグナルがあるが、T細胞上のCTLA-4は抗原提示細胞上のCD80/86と結合し、負のシグナルをT細胞に伝える (図1)。CTLA-4はTregの他に、T細胞が活性化した際にも発現し、その機能を抑制するネガティブフィードバックに関与している。CTLA-4は、現在最も臨床効果の認められている標的であり、二種類の抗体医薬 (ipilimumab, tremelimumab) に対して臨床試験が行われた結果、ipilimumabは2011年にFDAによって転移性メラノーマの治療薬として承認された。二つの大規模ランダム化比較試験では、平均して4カ月の予後延長効果を認めている。676人の悪性腫瘍患者を対象にした試験では、ipilimumab単独もしくはgp100のワクチン療法との併用は、ワクチン療法単独と比べ有意に予後を改善した²⁾。続いて報告された502人を対象とした試験では、dacarvadineとの併用療法が検証され、dacarvadine単独に比べ予後の改善が見られた³⁾。両方の試験において、ipilimumab投与群の二年生存率は対照群の約二倍であった。腸炎、白斑、皮疹など、自己免疫反応との関連を示唆するgrade3以上の副作用が15~50%の患者に認められ、前者の試験では死亡例も認めている。このような自己免疫反応による副作用は、抗腫瘍効果の見られた患者に多く求められる傾向にあり、CTLA-4の免疫増強効果を示唆する所見である。これまでに、抗CTLA-4抗体を用いた多くの臨床試験が行われているが、Tregの明確な減少を確認できたものはほとんどない。CTLA-4の抗腫瘍効果は、Tregの除去よりもむしろ、抑制活性の減弱、もしくは活性化T細胞に発現しているCTLA-4を阻害し、ネガティブフィードバックを遮断した結果である可能性がある。急性骨髄性白血病 (AML) や

DC (dendritic cell ; 樹状細胞) CTLA-4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4)
MHC (Major histocompatibility complex) AML (急性骨髄性白血病)

多発性骨髄腫 (MM) では、癌細胞が CD80 や CD86 を発現しており、T 細胞上の CTLA-4 と結合し、免疫抑制的に働いている可能性が指摘されている⁴⁾。Ipilimumab の臨床試験は非ホジキンリンパ腫で行われており、18 例中 2 例に臨床効果が見られている⁵⁾。興味深いことに、アロの造血幹細胞移植後、早期に CTLA-4 シグナルを阻害した場合は GVHD が増悪するが、後期であれば GVHD の増悪なしに GVL 効果だけを增強できるとされている⁴⁾。実際に、アロ骨髄移植後の血液悪性疾患 29 例を対象に ipilimumab を投与した第 I 相臨床試験では、3 例で臨床効果を認め、いずれも GVHD の増悪は見られなかった⁶⁾。

この他の Treg を標的とした治療法は、以下のものがある。Denileukin diftitox (ONTAK) は IL-2 とジフテリア毒素の融合蛋白であり、CD25 陽性細胞を殺傷する。CD25 を高発現する T 細胞リンパ腫に対する治療薬として使用されているが、Treg 除去を目的としての使用も検証されている。単独使用では目立った効果は認められないが、樹状細胞ワクチン療法との組み合わせで、Treg 除去効果などの一定の効果が報告されている。LMB-2 はトキシン結合抗 CD25 抗体であり、ペプチドワクチンとの併用療法が悪性黒色腫で行われたが、末梢血中の Treg 減少が確認されたものの一時的で、特異的 T 細胞増強効果は認められなかった。CCR4 は Treg や Th2 に発現しているケモカインレセプターであるが、そのリガンドである CCL22 は癌細胞や腫瘍関連マクロファージ (TAM: tumor-associated macrophage) で産生されており、Treg のリクルートに関与している。最近、抗 CCR4 抗体医薬 (KW0761) が、CCR4 を発現する成人 T 細胞白血病 (ATL) の治療薬として開発され、臨床試験が行われている。このような抗体は、Treg の腫瘍組織からの除去に有用かも

しれず、現在我々は、その可能性を検証している。

Treg が抗腫瘍免疫応答の抑制に関与していることは、様々な研究報告からほぼ確実と考えられるが、その特異的な阻害・除去法は未だ確立されておらず、その効果も未知であり、今後さらに解析を進めていく必要がある。

2) PD-1 (programmed death-1) および

PD-L1 (PD ligand 1) を標的とした治療

PD-1 分子とそのリガンドである PD-L1 分子も負のシグナルを担う共刺激分子であり、腫瘍免疫回避に大変重要な役割を持っている。PD-1 は活性化 T 細胞に発現しており T 細胞の機能を抑制する。PD-1 を高発現する CD8⁺T 細胞は“exhausted T cell”と呼ばれ、IL-2 や IFN- γ などのサイトカインやパーフォリンなどの産生が低く、腫瘍浸潤 T 細胞 (tumor-infiltrating T cell: TIL) 中や慢性ウイルス感染症で多くみられる。PD-1 のリガンドの一つである PD-L1 は、恒常的には抗原提示細胞に発現し、炎症によって末梢組織でも発現が強く誘導される。PD-L1 は多くの癌で異所性の発現が認められ、PD-1 に結合し、TIL にアポトーシスを誘導し、免疫抑制に働いている。最近、PD-L1 は活性化 T 細胞上の B7-1 (CD80) にも結合し、T 細胞の機能を抑制することが分かった。さらには、樹状細胞や腫瘍細胞に発現する PD-L1 分子が受容体としても働き、シグナルを逆行性に受け取ることが報告され、注目を浴びている。癌の存在する環境では、何らかの因子によって樹状細胞に PD-L1 が発現し、T 細胞側から逆行性のシグナルを受け取ることで樹状細胞の機能が抑制されていることや、PD-L1 を発現する腫瘍細胞は抗アポトーシスシグナルを PD-L1 を通じて受け取り、免疫逃避に関与していることが報告されている。このように、PD-1/PD-L1 は様々な機構で、がん組織において免疫

MM (多発性骨髄腫) ONTAK (Denileukin diftitox) TAM (tumor-associated macrophage; 腫瘍関連マクロファージ)
ATL (成人 T 細胞白血病) TIL (tumor-infiltrating T cell; 腫瘍浸潤 T 細胞)

抑制に働いている⁷⁾。

腎癌、膵臓癌、食道癌を始め多くのがん種で PD-L1 の発現が癌の進展と相関し、予後不良因子となっている⁸⁾。マウスの腫瘍移植モデルでは、抗 PD-L1 抗体を用いることで免疫応答を増強できることが証明されており、治療標的分子として大きな可能性を秘めている。現在、数種類の PD-1 に対する抗体医薬 (CT-011, MDX-1106 [BMS-936558/ONO-4538], MK-3475) と、PD-L1 に対する抗体医薬 (MDX-1105 [BMS-936559], MPDL3280A) が開発され、臨床試験が実施されている。MDX-1106 を用いた第 I 相臨床試験は、296 人の様々ながん種の患者に対して行われ、非小細胞肺癌の 18% (14/76)、悪性黒色腫の 28% (26/94)、腎細胞癌の 27% (9/33) で臨床効果を認め、31 名中 20 名で一年以上治療効果が持続している。興味深いことに、PD-1 抗体療法は、PD-L1 を癌細胞で発現している患者で予後良好である傾向が認められた⁹⁾。前述のように、がん細胞での PD-L1 発現は予後不良因子であるが、本治療に関しては PD-L1 が発現している方が奏効率が高いことになる。PD-L1 の癌細胞の発現は T 細胞浸潤と正の相関性があるとも報告されており¹⁰⁾、治療前からある程度の抗腫瘍免疫反応が見られるが、PD-L1 の発現の為に、その反応が抑制されているような患者に対して、本治療は奏効するのかもしれない。血液悪性腫瘍に対しても CT-011 を用いた第 I 相臨床試験が行われており、17 人中 6 人に臨床効果を認めた。この試験では、末梢血中の CD4⁺ T 細胞の増加は認めたものの、それ以上の T 細胞活性化の証拠は得られなかった¹¹⁾。アロ造血幹細胞移植後の AML 患者中では、MiHA (minor histocompatibility antigen) 特異的アロ反応性 CD8⁺ T 細胞で

の PD-1 の上昇が報告されており、GVL 効果が T 細胞の exhaustion により減弱されている可能性が示唆される。GVHD に気を付ける必要があるが、PD-1/PD-L1 抗体薬を用いた GVL 効果の増強が可能かもしれない⁴⁾。

PD-1/PD-L1 を標的とした治療は、CTLA-4 を標的とした治療よりも自己免疫性の副作用が少ない印象である。今後、両者の併用や、各種がん治療法との併用効果が期待される。

3) IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) を標的とした治療

IDO は、必須アミノ酸であるトリプトファン代謝酵素で、周囲にあるトリプトファンを消費してしまうことで、トリプトファン欠乏に極端に弱い T 細胞の機能を障害する。正常組織では胎盤に発現し、母体による胎児の拒絶を阻止する重要な役割を持つ。多くの癌細胞は IDO を異所性に発現しており、悪性黒色腫や卵巣癌などでは予後不良因子となっている。これは、IDO の発現により細胞傷害性 T 細胞の活性が阻害され、癌細胞が宿主の免疫監視機構から回避しているためであると考えられる。また、IDO は腫瘍間質細胞、特に抗原提示細胞にも発現する。乳がん、大腸癌を始めとする様々ながんで、IDO を高発現する樹状細胞が腫瘍組織内やリンパ節内で認められており、制御性樹状細胞 (DCreg) のような働きをし、T 細胞の機能を抑制している¹²⁾。血液系悪性腫瘍では、AML において IDO の発現と Treg の頻度に相関があると報告されている。また、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) では化学療法に対する治療効果や予後との相関も報告されており、これらの疾患では IDO が免疫抑制に関与していることが示唆されている。IDO に対する阻害薬は、これまでに 1-MT (1-methyl-tryptophan)、

MiHA (minor histocompatibility antigen) IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) DCreg (制御性樹状細胞)
DLBCL (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫) 1-MT (1-methyl-tryptophan)
MTH-Trp (methylthiohydantoin-tryptophan)

MTH-Trp (methylthiohydantoin-tryptophan) などが知られているが、さらに活性の強い阻害薬が複数開発されている。現在、1-MT と、がんワクチンや docetaxel などの抗がん剤を併用した臨床試験が実施され、その臨床効果が検証されている。

トリプトファンはIDOによってキヌレニンに代謝されるが、最近、このキヌレニンがダイオキシンレセプターである AhR (aryl hydrocarbon receptor) を活性化し、Treg を誘導することが示された。さらにグリオーマにおいては、癌細胞が異所性に発現する TDO (Tryptophan-2,3-dioxygenase) によって、キヌレニンの腫瘍組織における濃度が上がり、AhR を介して腫瘍に対する免疫応答を抑制することが報告された¹³⁾。TDO はIDOと同様キヌレニンの代謝酵素であり、従来はその発現は肝臓や脳に限られ、腫瘍組織でのトリプトファン代謝はもっぱらIDOが担っていると考えられていたが、TDOも腫瘍で発現し、免疫抑制に関与していることが示された。これらの結果よりトリプトファンは、欠乏することと、その代謝物のキヌレニンの両方で、腫瘍免疫回避に関与していることが分かり、今後さらなる解析が期待されている。

2. 従来の化学療法剤を用いたがん免疫応答の増強

前述のように、腫瘍免疫回避に関する様々な因子に関して解析が進み、新しい治療薬の開発が進んでいる。抗体医薬などは標的が明確で特異性が高いが、腫瘍免疫回避には多数の因子が存在しているため、因子ごとに治療薬の開発が必要である。今後は患者の免疫抑制状態の評価法を開発

し、複数の治療薬の併用を、患者の病態に合わせて個別に行うのが理想的である。このような新しい標的薬の開発とは別に、最近、既存の抗がん剤の免疫系に対する作用の解析が進み、免疫療法との併用で抗腫瘍効果を増大させられる可能性が報告されている。多くの抗がん剤は免疫抑制作用があり、免疫療法の組み合わせとして好ましくないと思われるが、投与方法によっては免疫増強、免疫抑制解除を目的として使用できる。主な理由として、以下の5つが考えられている。① 癌細胞量減少による、直接的な免疫抑制状態解除。② 癌細胞のアポトーシス、ネクローシスによる、癌抗原の放出。③ Immunogenic cell death (ICD) の誘導による、癌細胞の免疫原性の増大。④ TregやMDSCなどの免疫抑制性細胞に対する阻害作用。⑤ 癌細胞の免疫抑制分子産生に対する阻害作用。このような観点から、免疫抑制作用があまり強くない抗がん剤を適当な用量、タイミングで使い、担癌患者の免疫抑制を解除する臨床試験が近年報告されている。

1) Immunogenic cell death (ICD) を誘導する抗がん剤

最近、ある種の抗がん剤（アルキル化剤である cyclophosphamide や、アントラサイクリン系薬剤の doxorubicin や mitoxantrone、白金製剤の oxaliplatin）では、癌細胞に ICD と呼ばれる免疫原性の高い死を誘導することが分かった。ICD は、calreticulin (CRT) 分子の細胞膜表面への表出、ATP の細胞外への放出、HMGB1 (non-histone chromatin binding protein high mobility group box 1) の放出、HSP70 や HSP90 などの Heat shock protein (HSP) の細胞表面への表出および放出によって誘導される¹⁴⁾。がん細胞表面に表出した CRT は “eat me” シグナルとして働

AhR (aryl hydrocarbon receptor) TDO (Tryptophan-2,3-dioxygenase) ICD (Immunogenic cell death)
 CRT (calreticulin) HMGB1 (non-histone chromatin binding protein, high mobility group box 1)
 HSP (Heat shock protein)

き、DC によるがん細胞貪食が亢進する。細胞外の ATP は“find me”シグナルとして働き、免疫細胞を局所に誘導するだけでなく、プリン受容体に結合し NLRP3 インフラマソームを活性化し、IL-1 β の分泌を促し、炎症反応を惹起する。HMGB1 は TLR4 のリガンドとして働き、DC などを活性化する。HSP は腫瘍抗原と複合体を形成し、抗原の DC への取り込みを亢進させる。cyclophosphamide, doxorubicin, mitoxantrone, oxaliplatin は、血液系悪性腫瘍を含む多くのがんで既に使用されているが、その臨床効果の一部は ICD によるものかもしれない。

Cyclophosphamide は、Treg 抑制効果を持つことが以前より報告されている。最近、メラノーマに対する養子免疫療法で、cyclophosphamide と fludarabine の前投与でリンパ球を減少させた後に、培養した TIL の投与による養子免疫療法をメインに、腫瘍抗原の能動免疫、大量 IL-2 投与などを併用した総合的免疫治療を行うと、生体内で長期に投与 T 細胞が増殖することが報告された。50 例以上に施行された結果、約 50% に CR を含む PR 以上の抗腫瘍効果を認めている¹⁵⁾。この療法では、リンパ球減少処置によって、体内の IL-7 や IL-15 などのサイトカインを、輸注されたリンパ球が効率よく使用できるようになり、長期に生存できたことが、高い奏効率につながったと考えられているが、さらにこの処置は、Treg などのリンパ球系抑制性細胞も減少させる作用がある事がわかっている。このように、特定の化学療法剤の併用による免疫抑制解除および抗腫瘍免疫増強の可能性が考えられ、実際、養子免疫療法との併用ではその効果が実証されつつある。現在、がんワクチンなどの能動免疫療法と化学療法の併用で様々な臨床試験が行われており¹⁴⁾、今後の解析結果が大変興味深い。

NOS2 (nitric-oxide synthase 2) ARG1 (arginase1) TKI (チロシンキナーゼ阻害薬)
 ATRA (all-trans-retinoic acid) PDE-5 (Phosphodiesterase-5) ABL-TKI (ABL-チロシンキナーゼ阻害薬)

2) MDSC (Myeloid-derived suppressor cell) を標的とできる抗がん剤

MDSC は、免疫抑制能をもつ骨髄系細胞の総称であり、マウスでは CD11b⁺, Gr-1⁺ がマーカーとされている。動物モデルにおいては、MDSC が腫瘍免疫回避に関与していることを示す報告が数多くあり、その免疫抑制能は主に MDSC に発現する二つの酵素、NOS2 (nitric-oxide synthase 2) と ARG1 (arginase1) が担っている。NOS2 は NO の産生を介して、T 細胞の IL-2 レセプターシグナル伝達を抑制することでアポトーシスを誘導し、ARG1 はアルギニンの代謝酵素で、アルギニンを周囲の環境から消費することで T 細胞の機能を抑制する。ヒトでの MDSC のマーカーは特異的なものがなく、Lin⁻ HLA-DR⁻ CD33⁺ や CD14⁻ CD11b⁺ CD33⁺ などが提唱され、さまざまながん種で免疫抑制に働いていることが示されている¹⁶⁾。Gemcitabine は、マウス腫瘍モデルで MDSC を抑える作用が報告されている。臨床試験では、gemcitabine は比較的免疫抑制作用がない化学療法剤として、がん抗原免疫療法に併用され、がん抗原特異的 T 細胞の誘導増強の可能性が報告されているが、MDSC の動態などの詳細な解析はされていない。膀胱癌に対して、gemcitabine を併用したがん抗原ペプチドワクチンの臨床試験が実施され、腫瘍径の減少や腫瘍マーカーの減少などが認められている。また、腎癌などで治療に使用されているチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の Sunitinib や、白血病治療薬である ATRA (all-trans-retinoic acid)、男性性機能障害治療薬である PDE-5 (Phosphodiesterase-5) 阻害薬などにも MDSC を抑制する機能があると報告されている¹⁶⁾。

3) Dasatinib

Dasatinib は、第二世代 ABL-チロシンキナー

ゼ阻害薬 (ABL-TKI) であり、慢性骨髄性白血病 (CML) やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph⁺ ALL) に対して、報告によっては imatinib 以上の高い有効性を示すとされている。dasatinib の主要な標的分子は BCR-ABL キナーゼであるが、その他にも Src をはじめとする数十種類のカイネースを標的とする¹⁷⁾。その中には、T細胞活性化に必要な Lck や Fyn なども含まれ、dasatinib は主に *in vitro* における実験の結果から、免疫抑制的に働くと考えられていた。しかし、臨床ではむしろ、免疫賦活に働くことを示唆する知見が最近蓄積されつつある。ダサチニブ治療患者の数十%で、治療後3カ月ほどで、大型顆粒リンパ球 (LGL : large granular lymphocytes) 増加を伴う末梢血リンパ球数の増加が報告されている。LGL は主にオリゴクローナルなエフェクターメモリー CD8⁺細胞およびNK細胞で構成されており、このLGL増加の見られた患者では、腸炎、胸水などの自己免疫反応との関連をうかがわせる副作用が有意に多く、また、予後が良好であると報告されている¹⁸⁾。これらの現象は、dasatinib がLGLの増加という免疫の賦活を介して抗腫瘍効果を増大させている可能性を示唆する。しかし、腫瘍抗原特異的T細胞の誘導を dasatinib が亢進させているかに関しては、LGL増加症例で白血病抗原のPR-1特異的T細胞の検出が報告されてはいるが、いまだにエビデンスに乏しく、不明である。興味深いことに、LGL増加症例ではCMVの再活性化が有意に多く、さらにCMV特異的CD8⁺T細胞の増加や、血清中のIP-10、IL-6、MIGなどの増加が報告されている¹⁹⁾。Dasatinibによる免疫抑制で、まずCMVが再活性化し、それに伴って前述の炎症性液性因子が産生され、LGLの増加が起こるといふ仮説が提唱されるが、一方で、CMV再活性化とLGL増加に関連は無い

との報告もあり、この仮説もさらなる検証が必要である。LGL増加は imatinib などの他のTKIでは見られない、dasatinib特有の現象である。dasatinibは imatinibなどに比べ標的分子が多く、何らかの特有の作用を免疫細胞に及ぼしていることが考えられる。この現象が、CMLやPh⁺ALLに限定される現象なのか、または他の癌でもみられ、免疫賦活剤としてより多くの癌種に使用できるのか、今後の解析に期待が寄せられている。

4) がんシグナル伝達分子と免疫抑制

がん細胞は異所性に様々な免疫抑制分子を発現し、腫瘍免疫回避を誘導するが、最近、癌細胞で亢進しているシグナル伝達分子によって、これらの免疫抑制分子の発現が制御されていることがわかってきた。我々は悪性黒色腫において、変異型 BRAF (BRAF^{V600E}) が MAPK シグナル経路を亢進させ、腫瘍増殖に加えて IL-6、IL-10、VEGF などの免疫抑制性のサイトカインの産生に関与し樹状細胞を抑制していること²⁰⁾や、Wnt/ β -catenin シグナル経路の亢進により IL-10 が産生され、樹状細胞や CTL の機能を抑制していること²¹⁾を見出し、これらのシグナル経路が腫瘍免疫回避の原因となっている可能性を提唱した。その他にも、癌遺伝子 STAT3 による免疫抑制性サイトカインの産生、MAPK の亢進による癌細胞上の CD200 の発現亢進と、それによる樹状細胞の抑制、癌遺伝子 Akt の活性化による癌細胞上での PD-L1 の発現、癌抑制遺伝子 Bin1 の発現低下による癌細胞でのIDOの発現などの報告がある⁷⁾。興味深いことに、これらのシグナル伝達経路のいくつかは、抑制性の免疫細胞においても、その抑制活性を担う重要なシグナルとなっていることがある。がん微小環境中のDCはSTAT3が亢進しており、その機能障害に関与している。我々は、DCでSTAT3を阻害しておけば、癌細胞による免疫抑

CML (慢性骨髄性白血病) Ph⁺ ALL (フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病)
LGL (large granular lymphocytes ; 大型顆粒リンパ球)