

固形がんに対する抗CCR4抗体療法第Ia/Ib相医師主導治験

分担研究課題:免疫担当細胞の癌組織内浸潤様式の臓器別特性

研究分担者 佐藤 永一 東京医科大学 医学総合研究所 准教授

研究要旨

諸臓器の固形癌で、原発巣に浸潤する免疫担当細胞の浸潤を評価した。臓器ごとに浸潤する免疫担当細胞の構成には著しい相違があり、また同種の癌でも先行する化学療法によって同所の免疫反応に変化が生じることが明らかにされた。卵巣癌を用いた解析によって、抗腫瘍免疫は抗原特異的な免疫反応によって担われており、癌細胞によるHLA class Iや抗原の発現、樹状細胞の局所への浸潤が必要となることを明らかにした。

免疫治療の治療適応決定には標的とする臓器、組織型に固有の免疫学的な環境を評価する基準が必要であり、標的とする癌腫ごとの細分化された基準を今後確定する必要がある。

A. 研究目的

種々の固形癌で細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)浸潤の多寡が、患者の生命予後や化学療法等の効果に影響を与えることが報告されている。

CTLによる免疫反応は抗原特異的であり、全身免疫の成立によって発揮されるものと考えられるが、諸臓器の癌ではそれぞれ固有の組織構造が作られており、局所での免疫学的な環境が異なっているものと想定される。

本分担研究では、代表的な臓器の癌組織で免疫担当細胞の浸潤様式の差異を検討した。

また卵巣癌を用いて、癌精巣抗原やHLA class Iの発現、未熟樹状細胞の浸潤数によって症例を層別化し、免疫学的な環境の差がCTL浸潤と予後の相関に影響を与えるか否かを検討した。

B. 研究方法

1) 臓器別の免疫担当細胞浸潤様式の解析

東京医科大学病院にて切除され、ホルマリン固定・パラフィン包埋標本として保存されている肺腺癌(粘液非産生性)20例、肺扁平上皮癌20例、悪性黒色腫16例、食道扁平上皮癌19例(うち術前化学療法施行例が10例)を用いて、免疫組織化学を行い、CD8陽性リンパ球(CTL)、

CCR4陽性リンパ球、PD1陽性リンパ球の高倍率3視野あたりの浸潤数を計測した。また癌細胞でのPDL-1の発現率も同時に評価した。

2) 卵巣癌の層別化解析

188例の卵巣癌組織を用いて腫瘍精巣抗原NY-ESO-1、HLA class Iのがん細胞での発現、CD8陽性CTLの浸潤、CD1a陽性未熟樹状細胞の浸潤を免疫組織化学によって評価した。

C. 研究結果

癌組織内の免疫担当細胞の分布について、下記

1)~5)が明らかになった。

1) CD8陽性CTLの浸潤数は、悪性黒色腫では他臓器の癌と比較して著しく少なかった。

2) CCR4陽性細胞の浸潤数は、間質では肺扁平上皮癌で他臓器の癌腫よりも多かった。

3) 術前化学療法を施行した食道癌では、非施行群に比較して、CCR4陽性細胞の浸潤数が明らかに少なかった。

4) PD-1陽性細胞の浸潤数は、悪性黒色腫では他の癌腫に比較して著しく低かった。

5) 腫瘍細胞によるPD-L1の発現は悪性黒色腫で明らかに発現率が低かった。

卵巣癌の層別化解析で下記6)~8)が見出された。

6) 漿液性腺癌では、CD8陽性CTLの浸潤が多いほど予後が良いが、他の組織型ではCTL浸潤の多寡と予後は相関しない。

7) 癌細胞によるHLA class IやNY-ESO-1 の発現率が高いとCTL の浸潤が多いほど予後が良いが、HLA class IやNY-ESO-1の発現率が低い群ではCTL 浸潤数は予後と相関しない。

8) 未熟樹状細胞の浸潤数が多い群では、CTL浸潤が多いほど予後が良いが、未熟樹状細胞の浸潤に乏しい群では、CTL 浸潤数と予後は相関しない。

D. 考察

癌腫ごとに特有の免疫学的な環境が形成されていることが明らかにされた。食道扁平上皮癌で見出されたように、術前の化学療法によって、原発巣に浸潤する免疫担当細胞の構成が異なることも見出された。

興味深いことに抗PD-1 治療が奏功するとされる悪性黒色腫では、局所に浸潤するPD-1陽性リンパ球は他臓器の癌腫よりも少なく、また腫瘍細胞によるPD-L1 の発現も低かった。抗PD-1治療の奏功群と非奏功群の比較や、所属リンパ節の環境を考慮した解析を今後進めることが必要である。

卵巣癌の層別化解析の結果からは、抗腫瘍性の免疫反応は、樹状細胞やHLA class I, 腫瘍抗原を介した、抗原特異的な免疫反応であることが追認された。免疫治療の適応に直結する、重要な基礎情報といえる。

E. 結論

固形癌では臓器別、組織型別に固有の免疫環境が形成されている。CTL による細胞傷害性反応が抗腫瘍免疫反応の中心にあることは確かであるが、免疫治療を前提として、固形癌の免疫環境を組織学的な手法を用いて的確に評価するには、付随・修飾する免疫担当細胞の浸潤や、臓器固有の環境を考慮した細分化された基準が必要となる。

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし