

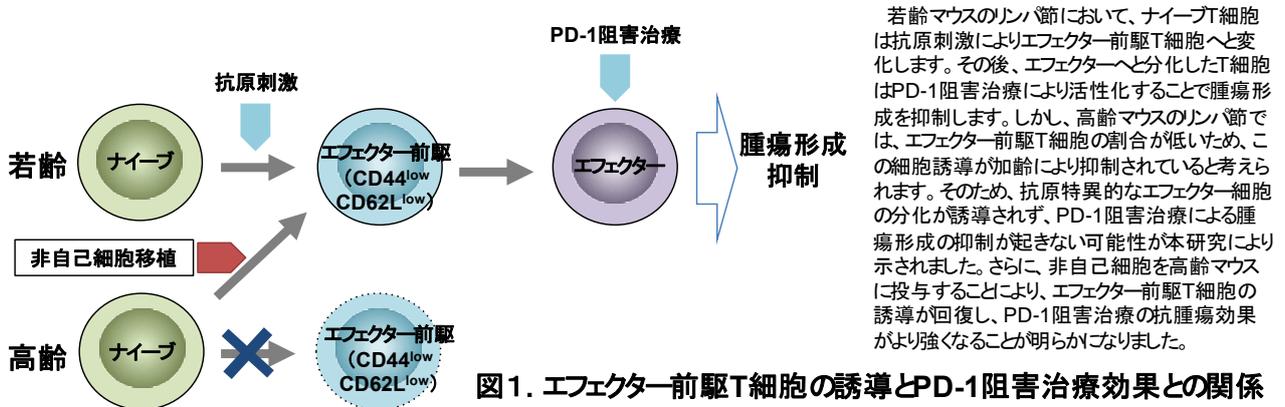
PD-1 阻害治療に重要な T 細胞群を同定

—免疫老化による PD-1 阻害治療耐性の克服の可能性—

概要

PD-1 阻害がん免疫治療は有効性の高い新しいがん治療法として世界中で注目されています。しかし、効果を示さない患者さんも多く存在し、治療効果を判断するためのバイオマーカーの開発やその打開策が求められています。京都大学高等研究院 本庶佑 特別教授、京都大学大学院医学研究科 茶本健司 准教授、仲島由佳 同研究員（研究当時、現：先端医療研究センター 免疫機構研究部 研究員）、大浦琢巨 同学生（研究当時、現：京都市立病院 診療部）の研究グループは、PD-1 阻害治療の効果の見られない高齢マウスにおいて CD44^{low}CD62L^{low}CD8 陽性 T 細胞（エフェクター前駆 T 細胞）の誘導能が低いことを明らかにしました（図1）。さらに、このエフェクター前駆 T 細胞の誘導能の低下は非自己細胞投与の刺激により改善し、免疫老化による PD-1 阻害治療耐性を克服できる可能性を見出しました（図1）。これらの成果は、PD-1 阻害がん免疫治療の有効予測マーカーの開発につながるだけでなく、治療効果を改善するための併用治療法の創出につながると考えられます。

本研究成果は、2021年6月4日に米科学雑誌「PNAS (Proceedings of the National Academy of the United States of America)」のオンライン版に公開されました。



1. 背景

Programmed death-1 (PD-1)分子はT細胞活性化のブレーキ役として当研究室により同定されました。がんは免疫にブレーキをかけることでT細胞の攻撃から逃れています。近年、このPD-1を阻害することにより、免疫ブレーキを解除しがんを治療する、免疫チェックポイント療法が登場しました。現在では、PD-1阻害を介した治療が多くのがん種に対して有効であることが明らかにされています。これまでに、このPD-1阻害により末期がん患者の長期有効例や完治例が数多く報告されていますが、無効例(PD-1治療耐性例)も多く存在し、PD-1阻害治療の効果を促進できる併用治療法の確立が求められています。その耐性の原因の1つとして、老化に伴う免疫システムの機能低下(免疫老化)が関与していると考えられていましたが、そのメカニズムや改善方法は不明のままです。今回、我々はPD-1抗体治療効果の中核を担うCD8陽性T細胞の分化抑制が老化による治療耐性の原因である可能性を明らかにし、その改善法を見出しました。

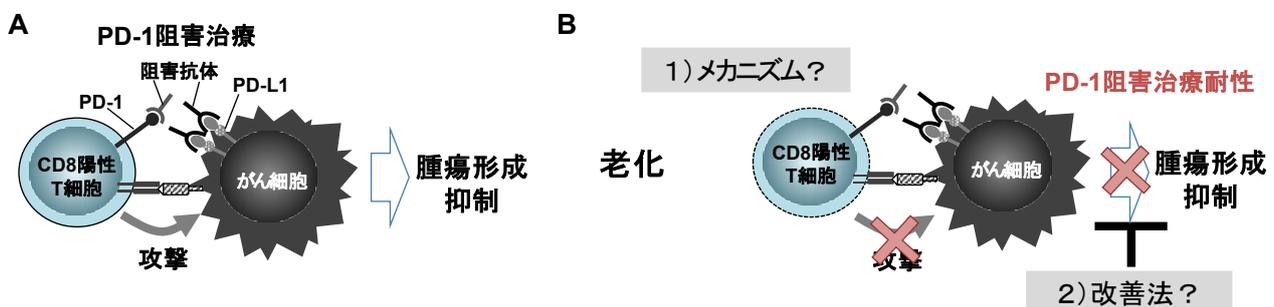


図2. 老化とPD-1阻害治療耐性との関係

A. PD-1やPD-L1に対する阻害抗体などを用いたPD-1阻害治療はPD-1シグナルを阻害することで、CD8陽性T細胞の活性化を促します。その結果、CD8陽性T細胞はがん細胞を攻撃することが可能になり、がんの進展が抑制されます。
B. 老化に伴い、CD8陽性T細胞をはじめとする免疫細胞の機能は低下します。そのため、PD-1阻害治療効果が現れない(PD-1阻害治療耐性)可能性が考えられていましたが、そのメカニズムや改善方法は不明なままです。

2. 研究手法・成果

本研究はPD-1阻害治療マウスモデルを用いて行いました。PD-1阻害治療マウスモデルは、がん細胞をマウスの皮中に移植し、PD-L1 (Programmed death ligand 1)阻害抗体を投与することで、腫瘍増殖に対する効果を検討する方法です。若いマウスを用いてPD-1阻害治療を行なった場合、腫瘍形成は強く抑制されます(図3)。一方、高齢マウスではPD-1阻害治療による腫瘍形成の抑制はほとんど見られませんでした(図3)。この治療耐性の原因を明らかにするために、PD-1阻害効果の中心的な役割を担うCD8陽性T細胞の解析を行いました。若いマウスとの比較の結果、 $CD44^{low}CD62L^{low}$ のCD8陽性T細胞(エフェクター前駆T細胞)の割合が、がん細胞を移植した高齢マウスにおいては非常に低いことが明らかになりました(図4)。単離したCD8陽性T細胞の培養実験により、この $CD44^{low}CD62L^{low}$ の細胞集団は、未活性化のナイーブT細胞からがん細胞傷害活性を持つエフェクターT細胞へと分化する途中で抗原刺激により誘導されることが明らかになりました。エフェクター前駆T細胞は、他の細胞と比べてDNA合成やエネルギー産生に重要な1炭素代謝に関係する遺伝子の発現が増加していました。このことから、このエフェクター前駆T細胞は抗原刺激をうけて活発に分裂する準備期間のT細胞であると考えられます。

高齢マウスではエフェクター前駆T細胞の分化誘導能力が落ちていることを明らかにしましたが、試験管内ではより強い刺激を与えることにより高齢マウス由来のナイーブT細胞からもエフェクター前駆T細胞が十分誘導されることがわかりました。生体内において非自己細胞や組織を移植することで強くT細胞

胞が活性化することが知られています。そこで非自己細胞を高年齢マウスに投与したところ、高年齢マウスにおいてもエフェクター前駆T細胞の割合や、1炭素代謝に関係する遺伝子の発現が増加することが確認されました。さらに、非自己細胞の投与後がん細胞を移植すると、PD-1 阻害治療依存的に腫瘍形成が強く抑制されました（図5）。

以上の結果から、PD-1 阻害治療に対して耐性を示す高年齢マウスにおいては、エフェクター前駆T細胞の誘導が抑制されるため、がん細胞を殺すために必要なエフェクターT細胞ができないことがわかりました。また、その様な状況下であっても、非自己細胞の投与によりエフェクター前駆T細胞の誘導や抗腫瘍活性が回復したことから、強い免疫刺激を与えることで老化によるPD-1 阻害治療耐性を克服できる可能性が示されました。

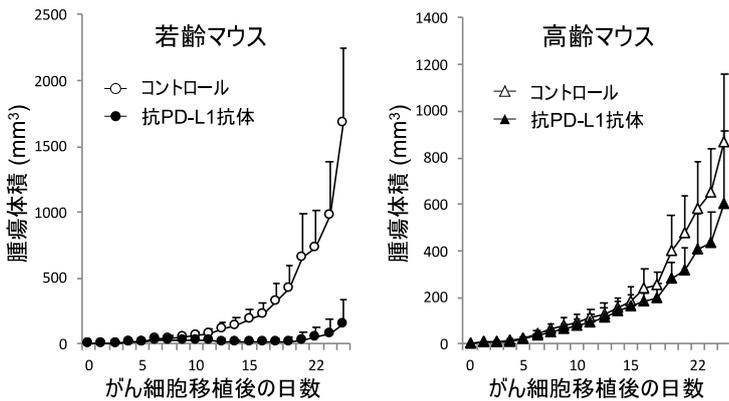


図3. 若齢・高齢マウスにおけるPD-1阻害治療の抗腫瘍効果の違い

若齢または高齢マウスの皮中にマウス大腸がん細胞 (MC38) を移植しました。がん細胞移植の5日後から6日毎に合計3回、抗PD-L1抗体による治療を行いました。グラフはマウスの皮中に形成された腫瘍の体積を表します。

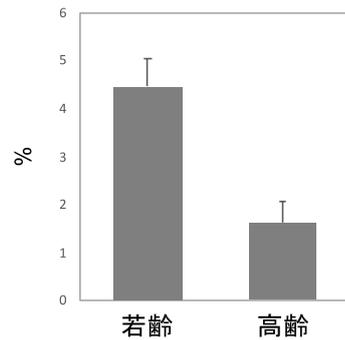


図4. 担がんマウスにおけるCD44^{low}CD62L^{low} CD8陽性 (エフェクター前駆) T細胞の割合
グラフは、MC38細胞移植から9日後の若齢と高齢マウスの所属リンパ節におけるCD44^{low}CD62L^{low} CD8陽性T (エフェクター前駆) 細胞の割合を表します。

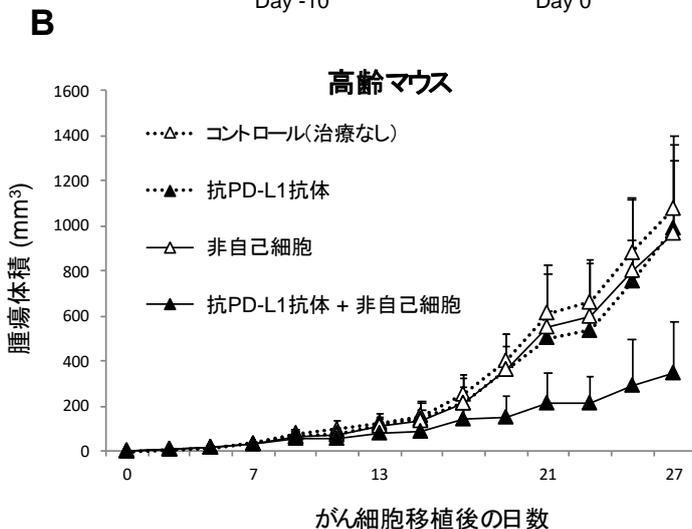
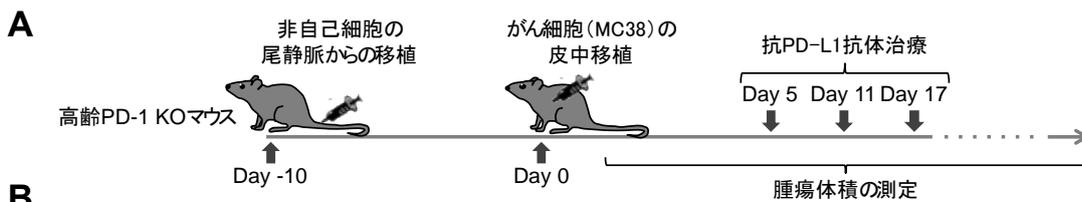


図5. 非自己細胞移植によるPD-1阻害治療効果の回復

高齢マウスの尾静脈から非自己細胞としてヒトリンパ球細胞を移植しました。その10日後に、がん細胞 (MC38) を皮中に移植することで腫瘍を形成させました。さらに、がん細胞移植の5日後から6日毎に合計3回、抗PD-L1抗体による治療を行いました。
A. 実験スケジュール。 B. 腫瘍の体積。

3. 波及効果、今後の予定

免疫系の老化は、がんの発症や進展だけではなく、感染症や関節リウマチなどの加齢関連疾患の発症や病態形成に重要な役割を果たすことが明らかになってきています。そのため、本研究から得られた免疫老化とその改善に関する知見は、新しいがん免疫療法の開発につながるだけではなく、様々な加齢関連疾患に対する診断マーカーや治療基盤の創出につながると考えられます。現在、本研究で見出された非自己細胞を用いた強い抗原刺激による免疫老化に対する改善効果を検証するための臨床研究を計画しています。

4. 研究プロジェクトについて

本成果は、以下の研究費によって得られました。

AMED 20cm0106302h0005（本庶佑）

JSPS 科研費 20K07615（仲島由佳）

<研究者のコメント>

昨今、様々ながん治療法が承認されているため、より有用な治療法を選択するためには治療効果を正確に判断できるバイオマーカーの選択が重要です。我々の基礎研究データはCD8陽性T細胞の分化状態や代謝の変動をもとに、治療効果の有用性を判断できる可能性を示しました。また、老化により抑制された細胞分化や代謝変動を強い免疫刺激を加えることで回復でき、PD-1阻害がん治療に対する耐性を克服できる可能性が示されました。今後も、研究成果を患者さんの治療に役立てられるように、基礎と臨床研究とを結び付けられるような研究に取り組んでいきたいと思っています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Critical role of the CD44^{low}CD62L^{low} CD8⁺ T-cell subset in restoring anti-tumor immunity in aged mice

（高齢マウスの抗腫瘍免疫の回復におけるCD44^{low}CD62L^{low} CD8 T細胞サブセットの重要な役割）

著者：Yuka Nakajima, Kenji Chamoto, Takuma Oura, and Tasuku Honjo

掲載誌：Proceedings of the National Academy of the United States of America

DOI：https://doi.org/10.1073/pnas.2103730118