

PD-1免疫抑制受容体シグナルの阻害による 新規ガン治療法の開発

研究期間 平成17年度～平成21年度(予定)

研究体制

総括 本席 佑[京都大学] 岡崎 拓[徳島大学]

※平成21年度における研究体制

難治性がんの克服に向け、免疫治療法を改革

Project Keyword

がん免疫

病原体と戦う免疫システムは、体内で生じた腫瘍に対しても常に早期発見し、破壊する。また、がんの局所における、直接の細胞破壊は、ナチュラルキラー細胞、およびCD8陽性T細胞が担うことが明らかとなっている。

T細胞の抑制レセプター

本来、外界の非自己と戦う免疫機構は、自己を間違えて攻撃しないよう、ブレーキとなる抑制レセプターを発現する。自己から発生したがん細胞は、この抑制レセプターを利用して、免疫細胞から逃避することがある。

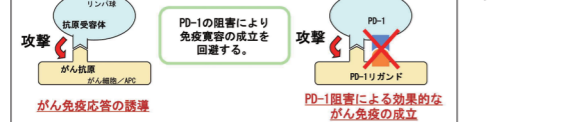
免疫増強療法

がんに対して、特異的な免疫力を高める治療法は、生体の持つ自然治癒力を利用する点で魅力的である。同時に、がんによる免疫逃避との戦いでもある。

1 研究の背景・意義

免疫寛容解除による、がんの根治に向けて

がんの克服は人類共通の課題であり、その治療のために多くの試みがなされている。がん種によっては効果的な治療法が確立されたが、多くのがんについて効果的な治療法が確立されていない。一日に約3000個のガン細胞が人間の体内で発生し、そのほとんど全てが免疫系の働きにより排除されていると言われるように、免疫系はガン細胞の識別・除去において極めて効果的に働いている。従って、生命を脅かす程に成長したガンに対しても、適切に免疫応答を誘導できれば効果的に治療できると期待される。これまでに多くのグループによってガンの免疫療法が試みられてきたが、必ずしも成功していない。がんの末期には、がん細胞に特異的なT細胞が多く誘導されているが、これらT細胞は、既に大きく成長したガン組織に対し、免疫寛容を獲得することが失敗の主な原因と考えられている。我々は、T細胞に発現され、これに抑制シグナルを伝達するPD-1レセプターを見出した。PD-1分子は、生体内では、がんや自己組織に対し、T細胞に免疫寛容を起させる主要なレセプターであることがわかっている。PD-1と、がん細胞に発現されたリガンドとの結合を阻害することによって、がんに対する免疫寛容の成立を阻害、または、一度獲得された免疫寛容を解除することにより、がん細胞の免疫逃避機構を阻害する、画期的な治療法の確立を目指している。

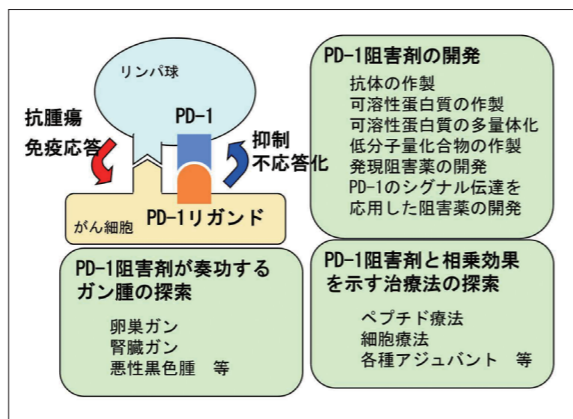


▲PD-1の阻害は、がんに対するT細胞免疫寛容を解除する、あらたな免疫療法となりえる。

2 研究プロジェクトの目標

PD-1阻害による、免疫賦活機構の解明

我々はマウスを用いた実験から、PD-1の機能を阻害することにより免疫寛容が解除され、ガン細胞が効果的に排除されることを明らかとしてきた。当研究では、マウスを用いて、これまでに得られた結果をさらに掘り下げ、PD-1阻害薬の臨床応用の基礎データとなる、免疫賦活メカニズムの解明を試みている。これにより、将来実際にヒトがん患者に対して、PD-1阻害剤の投与が行われた際に、奏功例を初期に見分けるバイオマーカーの開発や、副作用の出現予測が可能になる。また、PD-1経路の阻害治療が有効ながん腫を特定することによって、治療効果を効果を最大限に期待できる症例を予測できる。さらには、特異的抗体以外に、低分子化合物等により、PD-1とリガンドの結合を、生体内で効率的に阻害する、次世代の免疫賦活剤の開発を試みている。

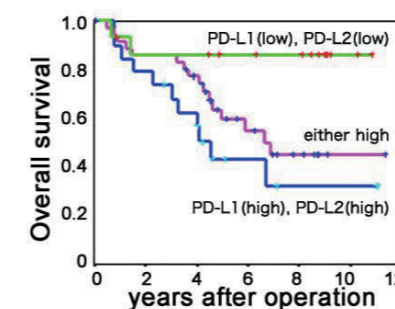


▲研究プロジェクトの目標

3 研究プロジェクトの成果

PD-1阻害治療のターゲットがん腫を選定

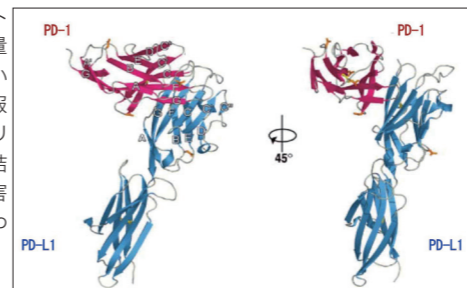
PD-1阻害治療が有効となりうるがん症例を選定するため、京都大学病院などとの共同研究を行い、ヒトがん組織におけるPD-1リガンドの発現、および生命予後との関係を大規模に追跡調査している。この過程で、卵巣ガンや、黒色腫(メラノーマ)組織においては、PD-L1の発現が生命予後と負の相関を示すことを見出した。また、いくつかのがんにおいては、PD-1の関与は認められず、がんによって、PD-1経路を用いて免疫逃避しているものと、そうでないものがあることがわかった。



▲卵巣がん患者においては、切除がん組織におけるPD-L1およびPD-L2の発現と、生命予後が逆相関する

PD-1とそのリガンドの結合様式を解明

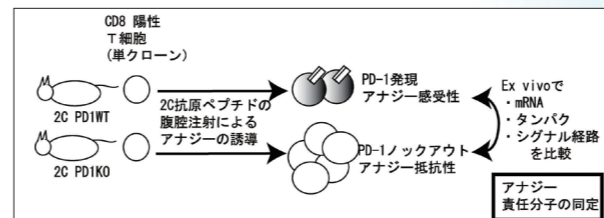
PD-1と、そのリガンドを、遺伝子組み換え体として大量発現、精製し、両者が会合した状態でのタンパク結晶化、および構造解析に成功した。この結果、PD-1リガンドの結合は、今までに見出された他のレセプター/リガンド結合にない、ユニークな様式をとることがわかり、低分子阻害剤などの開発に重要な情報を得た。また、この大量発現系を用いて、PD-1、およびリガンドのテトラマー(4量体)を開発した。このテトラマーは、単量体の持つ、弱い親和性を克服し、PD-1とリガンド間の結合を、強く阻害することがわかった。



▲PD-1と、PD-L1の共結晶を構造解析。新たなリガンドレセプター会合様式が明らかになった

PD-1と、T細胞不応答性の関連を解明

PD-1のノックアウトマウスを用いた実験で、PD-1とリガンドの結合により、抗原と出会ったT細胞がその後、同じ抗原に対し、不応答になること(アナジー)、および、そのメカニズムの一端を明らかにした。この結果、PD-1阻害治療によって、がんと闘うT細胞のアナジーが解除され、それによって免疫増強が起こるという仮説に至ることができた。また、アナジーになったT細胞に発現する、PD-1の下流にあると考えられる遺伝子を、マイクロアレイ法によって同定した。

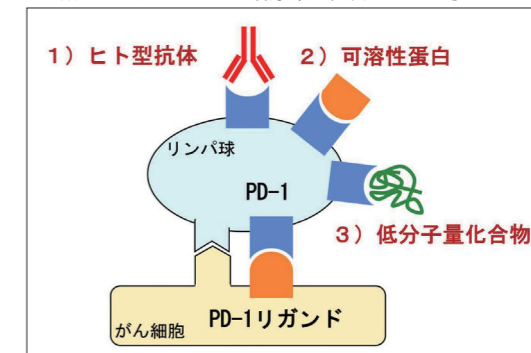


▲生体内で、T細胞がPD-1、およびIL-2依存性に不応答化されることを明らかにした。

4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

PD-1抗体薬に替わる、新規阻害薬の開発

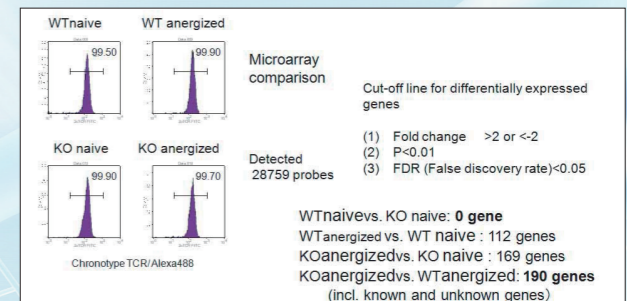
我々の基礎研究とタイアップして、実際にPD-1阻害によるヒトがん免疫治療は、企業ベースで開発された、完全ヒト型特異的阻害抗体を用いて行われる予定である。しかしながら、培養細胞を用いて製造される抗体医薬は、従来の低分子医薬に対し、コストと時間が膨大にかかるという欠点をもつ。また、抗体分子は生体内で非常に安定に存在し続けるため、がん細胞が駆逐された後に、長期的には自己免疫疾患などの副作用を起こす可能性がある。当研究開発によって、PD-1と、リガンドの接触面における情報が得られたことにより、今後は、この会合様式をベースにした、新たな阻害薬の開発が可能となった。また、これと並行して、PD-1の発現を、転写レベルで抑制する阻害薬を開発すべく、PD-1の転写制御機構の解析を精力的に行っている。これらのアプローチが成功すれば、がんの発見時、または外科的切除後に、集中的、かつ強力に免疫を増強させ、寛解が確認された時点で、治療を停止できる、いわゆる効きのシャープながん治療薬が開発できると考えている。



▲ヒト型抗体に替わる、新たな阻害薬を開発中

治療効果判定に有用なバイオマーカーの探索

これまでの研究で、PD-1の阻害により、T細胞のがんに対する免疫寛容の導入を抑制できることがマウスの実験で明らかになった。しかしながら、遺伝的素因が多岐にわたる。実際のヒト臨床においては、各患者のPD-1阻害薬に対する反応も、様々であることが予測される。たとえば、自己免疫疾患の素因を持つ患者では、がんに対する免疫増強療法によって、隠れた自己免疫疾患までが顕在化する、といった危険性も考えられる。その点で、マウスモデルのマイクロアレイ解析、および血清サイトカイン解析によって、300個程度のバイオマーカー候補を同定したことは、今後の臨床応用にとって非常にプラスである。つまり、治療効果や、副作用の発現と強く相関して変動するマーカーを見つけることができれば、早期に治療に対する反応性や、副作用の出現予測が可能となる。今後は、より多くのがん治療モデルを用いてこのバイオマーカー候補の、治療前後での変化を指標に、有用なものを絞り込む予定である。それと同時に、まさに始まるようとしている、ヒト抗体治療の臨床治験よりサンプルを得、臨床応用可能なものを検討する予定である。



▲マイクロアレイ解析により、PD-1依存性にT細胞不応答を起こす原因遺伝子を解析中

参考文献

Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, Higuchi T, Yagi H, Takakura K, Minato N, Honjo T, Fujii S. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 104:3360-3365 (2007)
 Terawaki S, Tanaka Y, Nagakura T, Hayashi T, Shibayama S, Muroi K, Okazaki T, Mikami B, Garboczi DN, Honjo T, Minato N. Specific and high-affinity binding of tetramerized PD-L1 extracellular domain to PD-1 expressing cells: possible application to enhance T cell function. Int. Immunol. 19:881-890 (2007)
 Chikuma S, Terawaki S, Hayashi T, Nabeshima R, Yoshida T, Shibayama S, Okazaki T, and Honjo T. PD-1-mediated suppression of IL-2 production induces CD8+ T-cell anergy in vivo. J. Immunol. Jun 1;182(11):6682-9