

総 説 がんに対する免疫監視メカニズム理解と 個別化がんワクチン開発



新潟大学医学部医学科 分子病理学・
大学院医歯学総合研究科 がん免疫学

教授 金 関 貴 幸

はじめに

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor, ICI) は、がん治療戦略のパラダイムシフトをもたらした。ベンチからベッドサイドへと、基礎研究成果が実臨床に橋渡しされた。一方、実臨床データの蓄積とともに、がんに対する免疫応答の複雑さが少しずつ垣間みえ、課題も浮き彫りとなってきた。今度はベッドサイドからベンチへと問題提起されている。本総説では、ICI治療への抵抗性とこれまでわかっているがん免疫監視の分子メカニズム、および新しい技術を応用した次世代型の免疫治療、とくにがんワクチン開発について概説する。

免疫チェックポイント阻害剤と治療抵抗性

がんに対する治療薬として現在日本国内で承認されている免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害薬 (Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab, Tislelizumab)、PD-L1阻害薬 (Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab)、CTLA-4阻害薬 (Ipilimumab, Tremelimumab) がある。PD-1阻害薬は世界に先駆けて日本で最初に承認された (Nivolumab が2014年7月に国内承認)。PD-1分子は腫瘍微小環境 (tumor microenvironment, TME) の疲弊したT細胞表面に出現し、リガンドであるPD-L1またはPD-L2と結合すると、T細胞免疫応答を抑制するシグナルを伝える。PD-1阻害薬あるいはPD-L1阻害薬はこの結合を阻害するものであり、がんに対するT細胞免疫応答の強化につながる。ICIは、固形腫瘍から血液系腫瘍まで、がん種の制限が比較的少ないがん種横断的な治療薬であり、単剤あるいは複合治療の一環として、がん治療の柱のひとつになった¹⁾。

しかし承認から10年以上が経過し課題もみえてきている。ひとつ目は、必ずしもすべての患者に奏功するわけではなく、むしろ単剤では奏功しない患者のほうが優に多いこと。がん種により異なるものの、横断的にみると奏功率は20%前後にとどまる。ふたつ目は、初回投与時に反応しても次第に反応しなくなり長期的には再発・転移につながることである。2つの課題はそれぞれ primary resistance と acquired resistance とも呼ばれる²⁾。

Primary resistance 要因のひとつはがん細胞自身の問題である。分かりやすいのは体細胞変異量 (tumor mutation burden, TMB) の不足である。T細胞は後述する理由でTMBが低いがん細胞を認識できず、結果的にTMEへのT細胞浸潤が減り (いわゆる cold tumor の状態)、ICI効果を期待できなくなる。もうひとつは、がんを取り巻くTMEの問題である。TMEでは制御性T細胞、骨髓由来抑制性細胞 (MDSC)、腫瘍関連マクロファージが複雑な細胞ネットワークを構成し、免疫抑制性のサイトカイン環境を構築する。さらに代謝視点からみても、低酸素環境やワープルグ効果、トリプトファン分解など、がん細胞に有利でT細胞機能を抑制する環境がつくられる。いずれもが免疫システムを抑制し、局所でのがん増殖に働く。また必ずしも抵抗性というわけではないが、腸内細菌など常在菌の組成がICI効果に影響する。例えば Akkermansia や Bifidobacterium は ICI効果と正に相関し、腸内細菌を移植して環境を変えると奏功率改善を見込めることがわかつた³⁾。

一方、primary resistanceと比較して、acquired resistanceのメカニズムはよくわかっていない。おそらく、がんと免疫システムの戦いの結果に生じた「がんの進化」に起因すると思われる。例え

ば、再発したがん細胞では、T細胞標的となった体細胞変異が消えていることがある⁴⁾。免疫プレッシャーから逃れるためにがん細胞が進化を遂げた可能性がある。同様の理由で、MHC抗原提示を欠損したがん細胞や、あるいは抗腫瘍応答の中心的役割を果たすIFN- γ に不応性ながん細胞が増えてくることがある⁵⁾。長期的な観察を必要とするため検証が容易ではないものの、acquired resistanceメカニズムの解明は患者の長期生存に直接関わる重要なテーマである。これらのICI抵抗性獲得メカニズムをひとつずつ着実に紐解いていくことが、がんに対する免疫治療効果向上につながる。

がんに対するCD8+T細胞免疫監視

CD8+T細胞は治療効果と最もよく相関するエフェクター細胞タイプであり、がん細胞の排除において中心的な役割を担う。CD8+T細胞が多数浸潤するいわゆるhot tumorにはICIが奏功するなど、CD8+T細胞の必要性は多くの実臨床データに裏付けられている⁶⁾。CD8+T細胞は細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)あるいはキラーT細胞とも呼ばれ、標的細胞を認識するとperforinやgranzyme Bといったエフェクター分子を放出し、標的細胞の膜を破壊して細胞死を誘導する(図1)。実にキラーの名にふさわしい細胞ではあるが、その反面、暴走しないようにしっかりと抑制機構(ブレーキ)が備えられており、それがPD-1分子である。急性感染症とは異なり、がんとの戦いは長引くことが多く、完

全に駆逐する前にブレーキがかかってしまうと考えられる。抗腫瘍効果の向上には、CD8+T細胞の動態を把握し、その機能活性を最大限に発揮させる戦略が重要となる。

PD-1阻害薬はがんに対する免疫応答を強化すると述べたが、この一連の流れは少々複雑である。まず、PD-1阻害薬は疲弊したPD-1+CD8+T細胞そのもののブレーキを解除して再活性化する。直感的でわかりやすいこの現象はcytotoxic revivalと呼ばれる⁷⁾。一方で、疲弊を制御する遺伝子エピジェネティック変化は一定のラインを超えると固定されてしまい、回復が難しくなる。そのため、疲弊したT細胞すべてを賦活化できるというわけではない。そこで、すでに現場(TME)にいるT細胞ではなく、外部(循環系)から新しいT細胞をリクルートするもうひとつのメカニズムも存在し、こちらはclonal replacementと呼ばれる。Clonal replacementの存在は、がん免疫応答が(おそらくリンパ節を介した)全身性免疫応答の一環であることを強く示唆している。

ところで、腫瘍浸潤リンパ球(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)とは、文字通りがん組織内に集う細胞集団のことであり、一般的にT細胞とくにCD8+T細胞を指すことが多い。これらのTILはがんに辿り着いた細胞であるが、しかし必ずしも全てががん細胞と戦っているわけではなく、TIL中には、がん細胞を認識し排除できるCD8+T細胞(腫瘍反応性T細胞)と、末梢血中に多く含まれるCD8+T細胞が「偶然」紛れ込んだ細胞(たとえばウイルス反応性のメモリー

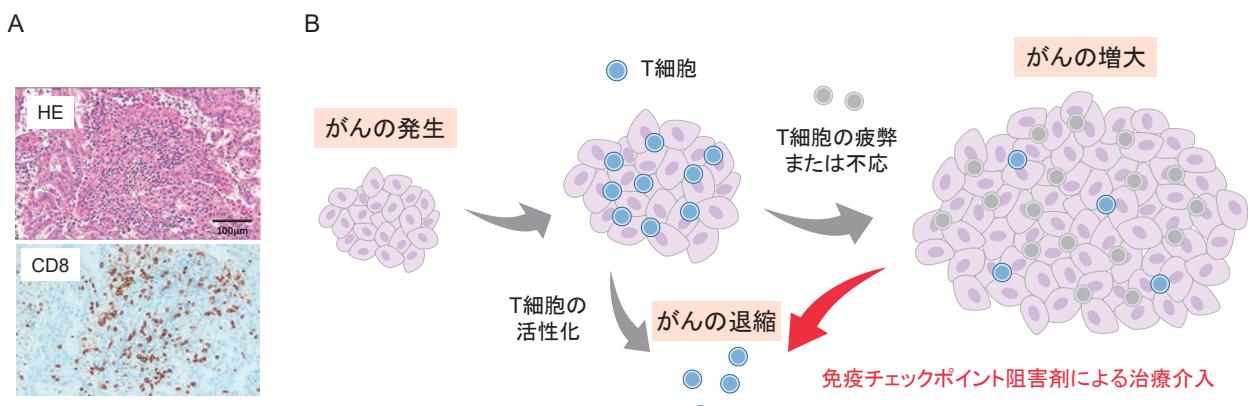


図1 A) がん組織内へのCD8+T細胞浸潤(いわゆる腫瘍浸潤リンパ球)。

B) がんと免疫システム(T細胞)の攻防と顛末。

T 細胞など) が混在している。当然ながら、前者の腫瘍反応性 T 細胞が重要である。後者は抗腫瘍応答に直接影響しないため、バイスタンダー細胞と呼ばれる⁸⁾。シングルセル解析プロファイリングから腫瘍反応性 CD8+T 細胞の特徴もみえてきている。腫瘍反応性 CD8+T 細胞は表面に PD-1 を発現し、ケモカイン CXCL13 を分泌する傾向がある⁹⁾。ただ単に hot tumor というだけではなく、hot tumor の中でも（あるいは一見 cold tumor であっても）腫瘍反応性 T 細胞が多く含まれる症例に ICI が奏功すると推測されるので、今後は T 細胞の腫瘍反応性を加味して評価する取り組みも必要であろう。

体細胞変異とネオ抗原

ところで腫瘍反応性 T 細胞はどうやってがん細胞と正常細胞を識別しているのだろうか。周知のように、CD8+T 細胞は TCR を介して標的細胞表面のペプチドと HLA クラス I 複合体 (pHLA-I) を監視している。pHLA-I には細胞内タンパクあるいは翻訳産物ポリペプチドの消化断片が提示される。例えば、ウイルス感染細胞ではウイルス由来ペプチドなど外来性のタンパク断片が提示されるので、宿主 T 細胞はウイルス感染細胞と自己細胞を区別できる。つまり細胞は pHLA-I を通して本来は外から見えない細胞内情報を可視化している。しかし、がん細胞はもともと自己細胞である。がん細胞の pHLA-I レパートリーは正常細胞とどう違うのだろうか？この答えは ICI の実臨床エビデンスに基づいて明らかになった。ICI

は、TMB が高いがん種（メラノーマや肺がん）やミスマッチ修復欠損 (dMMR あるいは MSI) を有するがん種（大腸がんや子宮体がんに多い）に対して奏功する¹⁰⁾。同じがん種内においても TMB が高い症例に ICI が奏功する¹¹⁾。この現象は、体細胞変異に由来するネオ抗原の存在で説明できる。体細胞変異によって変異したペプチドが HLA に提示されることがあり、このような抗原を「ネオ抗原」と呼ぶ（図 2）¹²⁾。体細胞変異はがん細胞に特異的な現象なので、ネオ抗原を提示している細胞 = がん細胞といえる。TMB が高いとネオ抗原が生じる確率が上がる。つまり、T 細胞はネオ抗原を介してがん細胞を認識している。免疫学的にも、T 細胞の発生時にはネオ抗原は存在しないため、ネオ抗原は免疫寛容（胸腺ネガティブセレクション）の対象にならない。つまり、ウイルス抗原などと同様に、ネオ抗原に対する T 細胞免疫監視が生じている。

非同義変異により生じるアミノ酸変異はいずれもネオ抗原となりうるが、実臨床で報告されたネオ抗原は一塩基置換に由来する一アミノ酸変異タイプのものがほとんどである。これは 9-mer 前後のペプチド配列の 1 アミノ酸だけが置換されたものであり、TCR はそのたったひとつの変異アミノ酸をたよりにがん細胞を識別する。フレームシフト変異由来のネオ抗原が続くが、1 アミノ酸置換に比べると発生頻度はかなり低い。ただし 2 アミノ酸以上が変異することが多いため、理論的には TCR が認識しやすく免疫原性も高い可能性がある。体細胞変異に由来するネオ抗原は完全にが

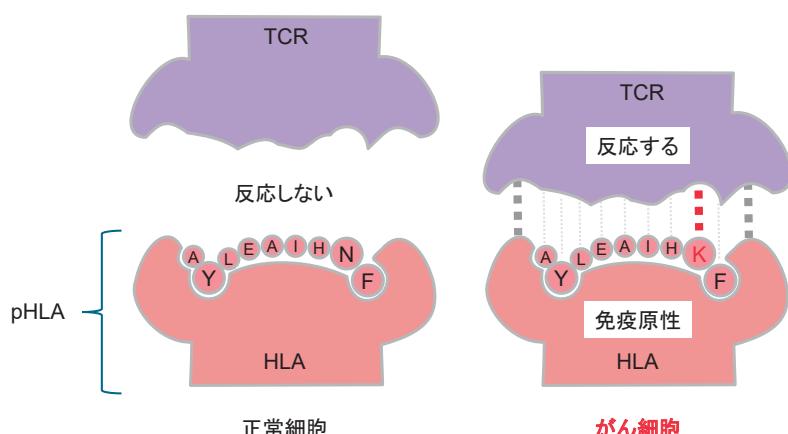


図2 TCR はネオ抗原ペプチドを提示する pHLA (ペプチド-HLA 複合体) を認識する。図では体細胞遺伝子変異により 1 アミノ酸が変異 (N から K へ) したネオ抗原の例を示す。

ん特異的な抗原のため、過剰発現抗原や分化抗原など正常細胞のゲノムにコードされている従来型のがん抗原とは区別されることも多い。ネオ抗原や一部のウイルス由来がん抗原は、そのがん特異性の高さから、がん特異的抗原 (tumor-specific antigen, TSA) と呼ばれ、従来型のがん抗原は（がん関連抗原 (tumor-associated antigen, TAA) と総称されるようになった。

がんワクチンの開発

ICIは免疫チェックポイントを阻害するが、これは必ずしも腫瘍反応性T細胞だけを狙い撃ちする治療戦略ではない。そこで、ネオ抗原を標的としたがんワクチン開発がすすんでいる。2015年に初めてネオ抗原ワクチン臨床試験の結果が報告され、ワクチン投与により（ワクチン前には検出されなかった）新しいネオ抗原反応性T細胞集団を誘導できることがわかった¹³⁾。近年では、ModernaとMerckによる切除後のメラノーマ患者を対象としたネオ抗原ワクチンとICIを併用したランダム化第II相試験の結果が報告され、遠隔転移無再発生存期間の改善が認められた¹⁴⁾。また、切除後の肺臓がん患者を対象としたBioNTechとGenentechの試験でも、ワクチン投与後にネオ抗原反応性T細胞を誘導できた症例の無再発生存期間が延長した¹⁵⁾。ワクチン接種により誘導されたネオ抗原反応性T細胞は数年間持続しうることから、再発・転移の長期予防に寄与する可能性もある¹⁶⁾。COVID-19パンデミック収束に貢献したmRNAワクチン技術をはじめ、従来型の合成ペプチドやDNAなど複数のワクチン投与プラットフォームでも開発がすすんでいる。これまでの結果は、ネオ抗原がんワクチンの安全性とICI併用による相乗効果を裏付けており、新しいがん免疫療法実用化への期待が高まっている。現行治療の課題を克服できる可能性を秘めている。

一方で、ネオ抗原はランダムな体細胞変異に由来する特性上、配列が患者毎に異なる。そのため、投与するワクチン配列を患者毎に都度選択しなくてはならず、ネオ抗原ワクチンは今までにないタイプの完全な個別化医療となる。当然ながら、全ての体細胞変異がネオ抗原としてHLA提示され

るわけではない。実際のところ、HLA提示され患者T細胞応答を誘導する免疫原性ネオ抗原の頻度は極めて低く、全体細胞変異の1%前後しかないと推測される¹⁷⁾。つまり、患者毎に膨大な変異の中からネオ抗原配列を特定し、ワクチン製剤をつくるなければならない。これは藁の中から針を見つけ出すような難しい作業である。先行する臨床試験では、次世代シーケンサー解析で体細胞変異（非同義変異）を網羅的に同定し、続いて患者HLAジェノタイプを解読し、HLA結合する可能性が高いネオ抗原候補配列をin silicoで予測している。予測アルゴリズムは継続的に改良されているものの、変異数が多い症例などでは数百もの配列候補を生むなど、まだまだネオ抗原を絞りきれないことが多い。臨床試験でも患者ひとりに対して数十種類もの候補配列をワクチン投与しているのが現状である。

免疫ペプチドミクスによるネオ抗原探索

真核細胞の表面には、細胞タイプやIFN- γ などのサイトカイン暴露により変動するが、概ね 10^4 から 10^5 オーダーのpHLA-Iが提示されている。これらのペプチド集合体は免疫ペプチドームと呼ばれ、CD8+T細胞免疫監視の対象となる。近年、マススペクトロメトリー感度向上など技術進歩を背景に、免疫ペプチドームを網羅的に配列解読できるようになった。具体的には、サンプルから任意のHLA抗体を用いてpHLAを親和抽出し、弱酸で解離させた結合ペプチド群を高解像度マススペクトロメトリーで網羅的に配列解読する。この新しいオミクス解析は免疫ペプチドミクスと呼ばれる（図3）。従来のin silicoネオ抗原予測では、変異アミノ酸の前後配列情報をもとに、「HLAに結合しそうな」ネオ抗原配列をスコア化し予測するが、免疫ペプチドミクスを活用すると「実際にHLA結合した本物の」ネオ抗原配列を検出できる。我々も大腸がんなど固形がん組織から世界に先駆けてネオ抗原検出に成功している¹⁸⁾⁻²⁰⁾。HLAクラスIのみならずHLAクラスIIネオ抗原をも検出できているが、HLAクラスIIネオ抗原の意義と役割は別稿に譲る²¹⁾。免疫ペプチドミクスを用いると、従来のin silico予測と比べて、患者TILが反応する免疫原性の高いネオ抗原を効率的に検出

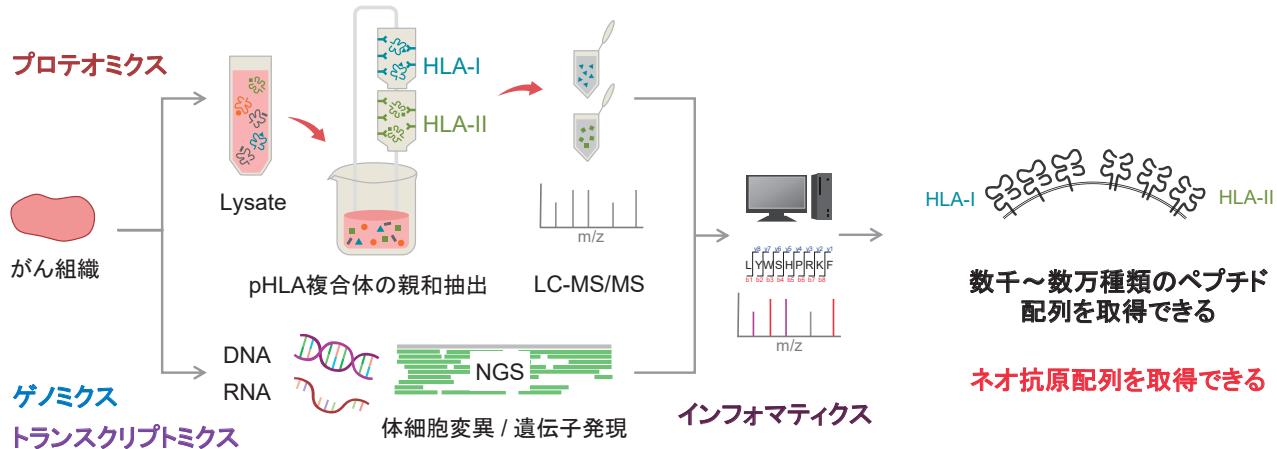


図3 免疫ペプチドミクスの概要。サンプルから pHLA を親和抽出し、遊離させた結合ペプチドをマススペクトロメトリーで網羅的に配列解読する。ゲノミクス・トランスク립トミクス情報を組み合わせることで、ネオ抗原など既知プロテオームデータベースに登録のない配列も解読できる。

することができるようになり、がんワクチン開発のボトルネック解消につながるかもしれない。ただし、従来免疫ペプチドミクスは腫瘍サンプルの要求条件が厳しく、実施できる症例も限定的である。解析にはできれば術材サイズの凍結サンプルが必要であり、小さな生検検体からのデータ取得は難しい。そこで我々は免疫ペプチドミクスを応用した独自のネオ抗原検出技術を開発した。これは、腫瘍サンプルのかわりに、患者血液サンプルの免疫ペプチドーム情報を活用しネオ抗原を検出する技術である。Neoantigen Selection using Surrogate Immune peptidome (NESSIE) と名付けた²²⁾。NESSIEは血液サンプルを使う免疫ペプチドミクスのため実臨床で多くの患者に対して実施できる。つまり、普及性が高く都度解析が必要な個別化医療と相性が良い。近い将来のネオ抗原がんワクチン実用化に貢献できる可能性があると考えている。

おわりに

基礎医学研究者の視点から、ICI 効果メカニズムからがんワクチン開発まで、現時点での理解を駆け足でまとめた。しかし、本来自己細胞であるがん細胞がどのタイミングで非自己になり、どのように免疫監視対象となりゆくのか。そしてどのように免疫監視から逃避を図るのか、まだまだ解決すべき謎は多い。ベンチとベッドサイドの地道なキャッチボールによって今後も分子・細胞レベル

での理解がすすむであろう。この先の10年間では、がんワクチンはもちろん、がんに特異的といえる新しい免疫治療の実用化がパラダイムシフトになることを期待している。

文献

- 1) Bagchi S, Yuan R, Engleman EG : Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer : Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol* 2021 ; 16 : 223-249.
- 2) Sharma P, Hu-Lieskov S, Wargo JA, et al : Ribas A : Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* 2017 ; 168 : 707-723.
- 3) Herrera PS, van den Brink M : The Intestinal Microbiota and Therapeutic Responses to Immunotherapy. *Annual Review of Cancer Biology* 2024 ; 8 : 435-452.
- 4) Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, et al : Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution. *Nature* 2019 ; 567 : 479-485.
- 5) Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al : Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 819-829.
- 6) Bruni D, Angell HK, Galon J : The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer* 2020 ; 20 : 662-680.
- 7) Oliveira G, Wu CJ : Dynamics and specificities of T cells in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2023 ; 23 : 295-316.

- 8) Simoni Y, Becht E, Fehlings M, et al : Bystander CD8(+) T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates. *Nature* 2018 ; 557 : 575-579.
- 9) Lowery FJ, Krishna S, Yossef R, et al : Molecular signatures of antitumor neoantigen-reactive T cells from metastatic human cancers. *Science* 2022 ; 375 : 877-884.
- 10) Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM : Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 2500-2501.
- 11) Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al : Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019 ; 51 : 202-206.
- 12) Schumacher TN, Schreiber RD : Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015 ; 348 : 69-74.
- 13) Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, et al : Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science* 2015 ; 348 : 803-808.
- 14) Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al : Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942) : a randomised, phase 2b study. *Lancet* 2024 ; 403 : 632-644.
- 15) Sethna Z, Guasp P, Reiche C, et al : RNA neoantigen vaccines prime long-lived CD8(+) T cells in pancreatic cancer. *Nature* 2025 ; 639 : 1042-1051.
- 16) Hu Z, Leet DE, Allesoe RL, et al : Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. *Nat Med* 2021 ; 27 : 515-525.
- 17) Parkhurst MR, Robbins PF, Tran E, et al : Unique Neoantigens Arise from Somatic Mutations in Patients with Gastrointestinal Cancers. *Cancer discovery* 2019 ; 9 : 1022-1035.
- 18) Hirama T, Tokita S, Nakatsugawa M, et al : Proteogenomic identification of an immunogenic HLA class I neoantigen in mismatch repair-deficient colorectal cancer tissue. *JCI Insight* 2021 ; 6 : e146356.
- 19) Matsumoto S, Tsujikawa T, Tokita S, et al : HLA class II neoantigen presentation for CD4 (+) T cell surveillance in HLA class II-negative colorectal cancer. *Oncoimmunology* 2024 ; 13 : 2404665.
- 20) Fusagawa M, Tokita S, Murata K, et al : Identification and Phenotypic Characterization of Neoantigen-Specific Cytotoxic CD4+ T Cells in Endometrial Cancer. *Cancer Immunol Res* 2025 ; 13 : 171-184.
- 21) 金関貴幸 : がん局所における CD4+T 細胞免疫監視と MHC クラス II 抗原. *実験医学* 2025 ; 43 : 1210-1215.
- 22) Tokita S, Fusagawa M, Matsumoto S, et al : Identification of immunogenic HLA class I and II neoantigens using surrogate immunopeptidomes. *Science advances* 2024 ; 10 : eado6491.