



制御性T細胞を標的とした新たな癌免疫療法の開発

医学系研究科 基礎腫瘍免疫学共同研究講座

特任教授 **大倉 永也**

Researchmap <https://researchmap.jp/read0007148>



研究の概要

制御性T細胞 (regulatory T cells; Treg) は、免疫恒常性維持に必須の細胞群であり、過剰な免疫反応を負に制御することにより恒常性を維持している。この特性からTregの除去は癌免疫の強化に有効と考えられているが、同時に自己免疫疾患発症リスクも増大させる懸念がある。そこで自己免疫疾患を回避しつつも強い抗腫瘍免疫を誘導するため、腫瘍浸潤Tregのみを選択的に除去する方法を試みた。まず腫瘍浸潤Tregに特異的な分子標的として、ケモカインレセプターCCR8を同定した。担癌マウスモデルにおいてCCR8を標的としたTreg除去を試みたところ、自己免疫疾患を回避しつつも強力な抗腫瘍免疫が認められた。さらにこれらの個体では長期の抗腫瘍免疫記憶も成立していた。これらの結果をもとに現在、ヒト型抗CCR8抗体を作製し、固形癌に対して臨床治験を実施中である。

研究の背景と結果

制御性T細胞 (regulatory T cell, Treg) は、免疫恒常性維持に必須の細胞群であり、異常、過剰な免疫反応を負に制御することにより恒常性を維持している。この特性からTregのコントロールは、自己免疫疾患や移植臓器拒絶の抑制、がん免疫の強化等に有効と考えられている。そこでTreg細胞の多様性に焦点をあて、がんに対する新たな治療法の開発を試みた。

これまでの研究により、Tregの除去により抗腫瘍免疫活性の増強は可能であることは判明している。しかし、全身性のTreg除去は重篤な自己免疫疾患を引き起こしてしまうため、がん治療への応用は、自己免疫疾患発症を回避しつつ抗腫瘍免疫活性のみを増強させる何らかのトリックが必要である。この問題の1つの解決策として、腫瘍浸潤Tregのみを標的とした細胞除去が考えられる。そこで、腫瘍浸潤Treg細胞に特異的かつ、細胞除去標的として利用可能な細胞膜表面分子の探索をおこなった。ヒト臨床検体から分離した腫瘍浸潤T細胞分画および健康人末梢血由来T細胞分画をシングルセル解析した結果、腫瘍浸潤Treg細胞に高い特異性を示す膜表面分子としてケモカインレセプターCCR8を見いだした。マウス担癌モデルにおいて抗CCR8抗体を投与したところ、自己免疫疾患を回避しつつも強力な抗腫瘍免疫活性が確認された。さらに約半数の個体では癌の完全排除を達成しており、長期の抗腫瘍免疫記憶も成立していた。これらの結果は、Tregの選択的除去は新たな癌免疫療法となる可能性を示している。現在ヒト型抗CCR8抗体を作製し、複数の固形癌に対して臨床治験を実施中である。

研究の意義と将来展望

癌免疫療法は第4の治療法として確立されてきたが、まだ奏効率は低く、癌種により適用も限定されている。一方抗CCR8抗体は、担癌マウスを用いた実験では様々な固形癌に対し有効性を示し、かつ免疫チェックポイントインヒビターとの併用により相乗効果も認められている。これらの特性から、本法はより広範な癌種に対し有効性の高い治療法となると考えられる。選択的Treg除去が、癌寛解を可能とする新たな治療法となることを期待する。

CCR8は腫瘍浸潤し活性化したTregに特異的に発現する

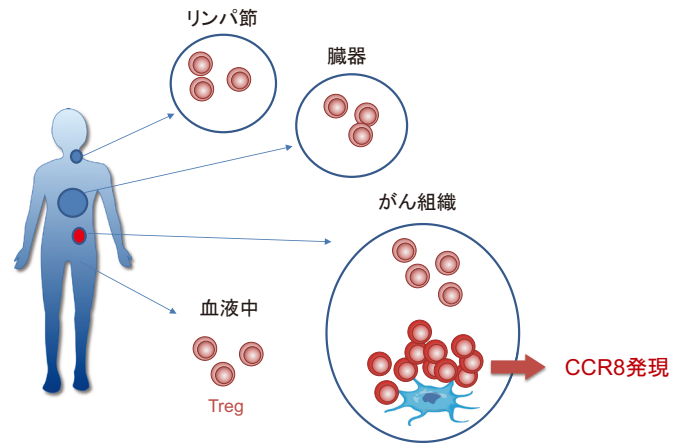


図1

抗CCR8抗体は自己免疫疾患を回避しつつも、強い抗腫瘍免疫を誘導する

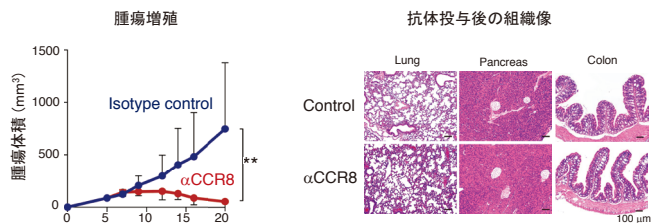
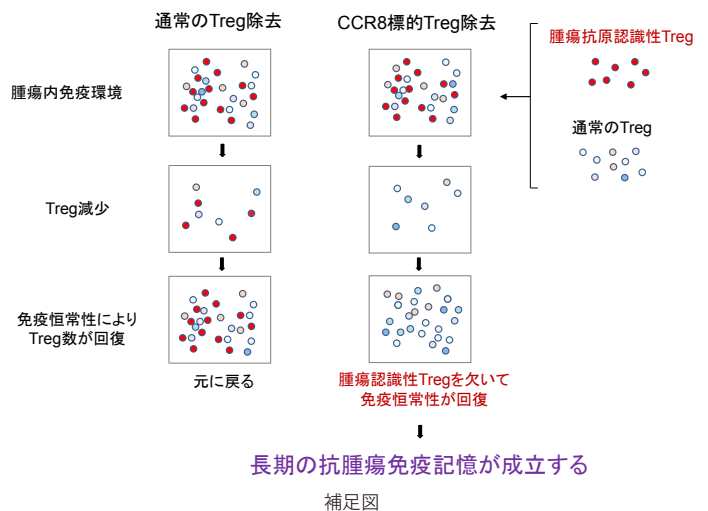


図2

腫瘍抗原特異的Tregの選択的除去により 長期の抗腫瘍免疫記憶が成立する



補足図

特許 JP6501171, US10550191, CN110573180, AU2018243020, KR10-2144658, RU2730984, JP6894086, RU2782462.

論文 Kidani, Yujiro et al. CCR8-targeted specific depletion of clonally expanded Treg cells in tumor tissues evokes potent tumor immunity with long-lasting memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022, 119(7), e2114282119. doi: 10.1073/pnas.2114282119

参考URL

キーワード 制御性T細胞、CCR8、癌免疫療法、自己免疫疾患