

頭頸部がんにおけるがんペプチドの応用 ーがんワクチンとバイオマーカーー

熊井 琢美

旭川医科大学 頭頸部癌先端的診断・治療学講座 特任講師

頭頸部がんは世界で6番目に多いがん腫であり、手術や放射線療法、抗がん剤が発達した現在においても多くの患者が不幸な転機を辿っている。近年、免疫療法がさまざまな悪性疾患において適応となり、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は頭頸部がんにも一定の効果を示すことが明らかとなった。

ICIの成功は患者自身の免疫細胞が頭頸部がんを殺傷できるという事実を明らかにしたが、その奏効率は2割前後と満足できるものではない。

ICIの問題点の一つとして、その免疫賦活化作用が腫瘍非特異的なことが挙げられる。抗腫瘍T細胞が認識する腫瘍抗原の一部は健常組織にも発現しているため、胸腺におけるネガティブセレーション機構を鑑みるとウイルスや細菌などの非自己を認識するT細胞にくらべてlow affinityのT細胞が多いと考えられる。これらのlow affinityなT細胞は、抗原を強発現している腫瘍を直接認識して殺傷する能力がある(Kumai et al, Br J Cancer, 2013)。しかし、ICIは非特異的にT細胞を活性化するため、抗腫瘍T細胞が非自己を認識するhigh affinityなT細胞との抗原提示細

胞やサイトカインを巡る競合に打ち勝って増殖するのは困難である。そのため、より効果的な免疫療法の開発には腫瘍特異的なT細胞を活性化する治療法が求められる。

T細胞を抗原特異的に増殖させるために、われわれはペプチドワクチン療法に着目した。T細胞は抗原提示細胞もしくは腫瘍上の主要組織適合性複合体（MHC）に提示された抗原を、T細胞受容体を介して認識する。それぞれのT細胞は固有のアミノ酸配列（エピトープペプチド）を認識するT細胞受容体を有しており、腫瘍抗原由来のエピトープペプチドを投与することで、腫瘍を認識・殺傷するT細胞を特異的に増やす（ペプチドワクチン療法【図1】）。CD8もしくはCD4 T細胞を刺激するためには、それぞれMHC Class IもしくはMHC Class IIに結合するエピトープを同定する必要がある。MHC Class Iには9残基前後、MHC Class IIには15残基前後のペプチドが結合する。腫瘍抗原のアミノ酸配列のうち、どの部位がMHCに結合可能かを同定するアルゴリズムは、オンライン上に広く公開されている

くまい たくみ

- 2008年 旭川医科大学医学部医学科 卒業
- 2012年 旭川医科大学病理学講座免疫病理分野 助教
- 2014年 旭川医科大学大学院医学系研究科博士課程 修了
- 2014年 米国ジョージア州立大学癌研究所（現オーガスタ大学ジョージアがん研究所）博士研究員
- 2016年 旭川医科大学頭頸部癌先端的診断・治療学講座 特任助教
- 2018年 旭川医科大学頭頸部癌先端的診断・治療学講座 特任講師

受賞歴

- 2020年 日本耳鼻咽喉科学会 奨励賞



(Immune Epitope Database: <https://www.iedb.org/>; SYFPEITHI: <http://www.syfpeithi.de/> など)。これらのコンピュータアルゴリズム解析を用いるとMHCに結合可能な候補エピトープは

同定できるものの、そのエピトープが実際にT細胞を刺激可能かについてはin vitroにおける検討が必要となる。われわれは、EGFRやHER-3、c-Met、MDM2、p53など頭頸部がんに発現している腫瘍抗原を同定し、その抗原の中から実際に抗腫瘍T細胞を惹起可能なエピトープペプチドを数多く同定してきた(Kumai et al, Oncol Immunogy, 2015など)。これらのエピトープペプチドは腫瘍を直接殺傷可能なT細胞を誘導し、また頭頸部がん患者の末梢血中にもペプチド反応性T細胞が存在するのを見いだした。これらの知見より、腫瘍抗原を標的としたペプチドワクチン療法は、頭頸部がん患者にとって画期的な治療法となる可能性がある。

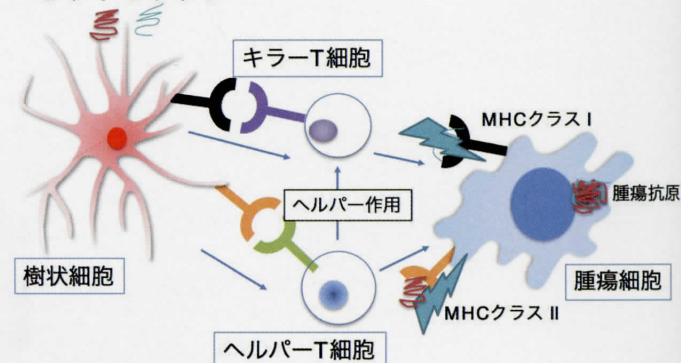
近年、腫瘍抗原の一種として、遺伝子変異由来のネオアンチゲンが着目されている。ネオアンチゲンは変異由来のアミノ酸配列を有するため、人体にとっては非自己の抗原である対応するT細胞はhigh affinityなT細胞受容体を有する。しかし、患者によって変異部位が異なるため、ネオアンチゲンを腫瘍抗原として扱うためには、各患者ごとにエピトープを同定するテイラーメイドワクチンが必要となる。テイラーメイドワクチンが問題点、その煩雑さおよび資金面であり、同定したエピトープが実際にT細胞を刺激可能か確認するために数ヶ月を要する。そのため迅速な治療導入には結びつかず、また変異が頻繁に起こるがん腫では同定したエピトープに再度変異が起こった際に免疫逃避が生じる。われわれはペプチドワクチンの将来像として、変異由来ではない腫瘍抗

原から同定した複数のエピトープペプチドと患者末梢血との反応を短期培養で確認し、T細胞応答を認めたペプチドを患者ごとに選択する「セミテイラーメイドワクチン」を模索している。この手法を用いることで、腫瘍抗原のアミノ酸変異や腫瘍抗原自体の消失による免疫逃避が起きた際にも、反応するペプチドをカセット式に入れ替えることで対応可能と考えられる(カセット型がんペプチドワクチン)。

T細胞が増殖するに当たり、ペプチドによるT細胞受容体刺激(シグナル1)のみではT細胞はアナジーに陥る。有効にT細胞を増殖させるためには、シグナル1に加えて共刺激分子(シグナル2)とサイトカイン(シグナル3)による刺激が同時にT細胞に入る必要がある(図2)。われわれはペプチドワクチンの臨床応用を見据え、免疫アジュバントを模索した。細菌やウイルス感染を模倣したアジュバントを検討したところ、「T1様受容体のリガンド群がペプチドワクチンによる腫瘍特異的T細胞の増殖に有用なことを見いだした(Kumai et al, Cancer Immunol Res, 2017)」。OX40などの共刺激分子アゴニストやサイトカインも腫瘍特異的T細胞の増殖に有用な知見を得ており、これらのアジュバントとの併用が有効なペプチドワクチンの確立に重要と考えられた。

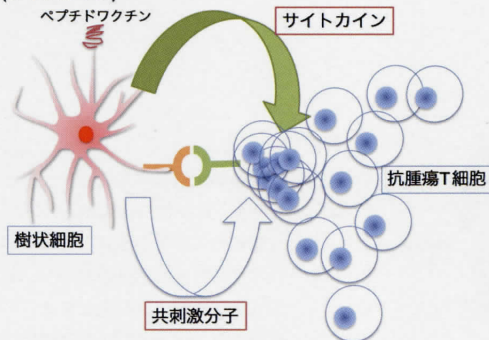
ペプチドワクチンを改良することで、将来のがん患者に福音をもたらす新たながん免疫療法の可能性が開かれてきた。ペプチドワクチンはそのエピトープを交換するだけで、さまざまながん腫に対応可能な汎用性の高い治療法である。これまでの発見が、試験管内のがん細胞の殺傷やマウスの腫瘍縮小を越えて、がん患者に確かな効果をもたらせるよう、先輩や後輩、患者たちに教えと刺激、志を受けながら今後も研鑽を積んでいく予定である。

ペプチドワクチン



【図1】ペプチドワクチンの作用機序

1. がんペプチド = シグナル1 (T細胞受容体刺激)
2. シグナル2 (共刺激分子 = CD80/CD28やCD70/CD27など)
3. シグナル3 (サイトカイン)



【図2】ペプチドワクチンにおいて、抗腫瘍T細胞の増殖に関わる因子