

がん免疫療法とネオアンチゲン

Neoantigens in cancer immunotherapy

唐崎 隆弘¹ / 垣見 和宏²

Takahiro Karasaki / Kazuhiro Kakimi

東京大学医学部附属病院免疫細胞治療学講座¹ / 特任教授²

SUMMARY

抗腫瘍免疫応答の重要性は早くから認識されており、それを治療に活用していち早く臨床的な成果を得たのが1980年代後半以降に開発された腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法である。しかしながら、当時がん免疫療法は、悪性黒色腫などの例外的な一部の腫瘍に対してのみ有効な治療であるという認識であった。その後、免疫チェックポイント阻害薬が肺がんなどの固形がんに対しても有効性を示したことにより、生体の抗腫瘍免疫応答の力が再認識され、多くの臨床医ががん免疫療法に注目するきっかけになった。2000年代以降のゲノム解析技術とバイオインフォマティクスの進歩に後押しされなが

ら、がん免疫およびがん抗原の研究も大きな飛躍を遂げた。TIL療法や免疫チェックポイント阻害薬の奏効例の解析から、抗腫瘍効果を担う免疫応答が認識する抗原は、患者固有の遺伝子変異に由来するネオアンチゲンであることが明らかになった。現在世界中でネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法の開発が進められているが、このようながん免疫研究の歴史をふまえたとき、ネオアンチゲンは過去の免疫療法とこれからの免疫療法をつなぐ鍵ともいえる。本稿ではこのようながん免疫療法の歴史を紐解きながら、近年注目されているネオアンチゲンについて概説する。

Anti-tumor immunity is crucial for the host to protect against cancer. In the late 1980s, tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy was able to induce durable complete regressions in patients with melanoma. However, melanoma is known to be exceptionally sensitive to immunotherapy. Recent developments in cancer treatment have demonstrated that immune checkpoint blockade therapy can lead to durable anti-tumor responses in patients with solid tumors, such as lung cancer. Since then, oncologists have accepted that immunotherapy indeed contributes to the treatment of cancer. Great advances in genomic analyses and related bioinformatics have largely affected the research in tumor immunology and the identification of cancer antigens. It now appears that immune targeting of mutated “neoantigens” plays a major role in successful immunotherapy, e.g. as with TIL therapy and immune checkpoint inhibitors. Therefore, neoantigen-based anti-cancer vaccines are now intensively being developed all over the world. Neoantigens may be the key to connect classical immunotherapy to future immunotherapy. In this review article, we describe neoantigens based on the long history of tumor immunology research.

KEY WORDS

◆ネオアンチゲン
neoantigen

◆がん抗原
cancer antigen

◆腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法
tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy

◆免疫チェックポイント阻害薬
immune checkpoint inhibitor

はじめに

細胞内の蛋白は、プロテアソームによりペプチドに分解されたのち小胞体内へ輸送され、アミノ酸のトリミングを受けて主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex; MHC)クラス I 分子に結合し、MHCペプチド複合体として細胞表面に提示されている。正常細胞に存在せず、がん細胞で特異的に発現している蛋白がMHCペプチド複合体を形成し細胞表面に提示されると、がん細胞と正常細胞を識別するがん抗原としてT細胞に認識されることが知られている。がん細胞はそのがん化の過程で多くの体

細胞遺伝子突然変異を蓄積する。遺伝子変異の結果、がん細胞内にアミノ酸変異を伴う蛋白が産生されるが、変異配列を含んだペプチドが、MHCペプチド複合体として細胞表面に提示され、T細胞受容体(TCR)によって認識される抗原となる。腫瘍特異的な遺伝子変異に由来するアミノ酸配列をもった抗原は、新生抗原を意味する英単語を用いてネオアンチゲン(neoantigen)と呼ばれる(図1)。ネオアンチゲンは胸腺内で発現を認めないため、中枢性の免疫寛容が誘導されず高い免疫原性を有する可能性があると考えられている。がん治療における免疫療法の評価を変えた腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte; TIL)療法と免疫チェックポイント阻害療法において、腫瘍に対するT