

# 腫瘍MYC強発現が抑制性細胞集団を介し抗腫瘍免疫逃避を導く 機構の詳細説明

国立がん研究センター 免疫TR分野  
特任研究員 熊谷 尚悟

(共同研究者)

国立がん研究センター 消化管内科 医長 設楽 紘平

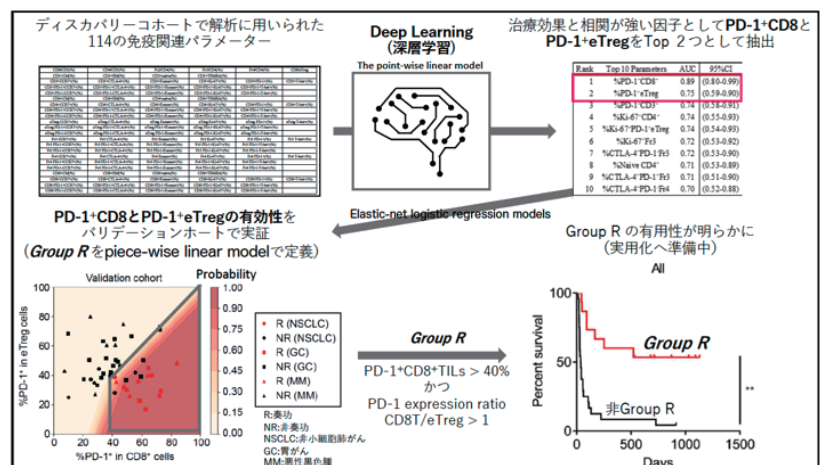
## はじめに

近年、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) のがん治療における効果が科学的に証明された。しかしICIに耐性の症例も多く、効果予測バイオマーカーや効果を高める治療法の開発が必要である。がん免疫の本態はCD8陽性T細胞による細胞性免疫だが、自己への免疫応答を抑制制御する仕組みとして制御性T細胞 (eTreg) が存在し、がん免疫でも重要性が認識されている。これまで我々は、世界的な成果を上げている共同研究者から治験検体を含めた臨床検体を解析し、抗腫瘍免疫応答、特に抗腫瘍効果のあるCD8陽性T細胞と抗腫瘍免疫を抑制するeTregと腫瘍遺伝子異常との関係を検討し (Kumagai S, et al. Nat Rev Cancer 2021, Immunity 2020)、ICIの奏効におけるCD8陽性T細胞やeTregの役割を検討し続けてきた。また抗PD-1抗体治療を実施した進行悪性腫瘍患者の腫瘍浸潤リンパ球の免疫関連分子発現をartificial intelligence (AI) を用いて解析したところ、eTreg上のPD-1高発現が治療耐性に関わることが判明した (Kumagai S, et al. Nat immunol 2020)。抗PD-1抗体治療によりPD-L1からの抑制性のシグナルが解除されPD-1陽性CD8陽性T細胞が活性化し抗腫瘍活性を示すが、PD-1陽性eTregでは抗PD-1抗体治療により、免疫抑制活性が亢進することを見出し、抗腫瘍活性を示すCD8陽性T細胞と免疫抑制を示すeTregのPD-1発現のバランスが抗

PD-1抗体治療の効果に強く関わり、極めて有用なバイオマーカーとなることが判明した (図1)。

また、eTreg優位にPD-1を発現する腫瘍の遺伝子発現解析ではMYC signatureが増強することが判明した (未公表データ)。CD8陽性

図1

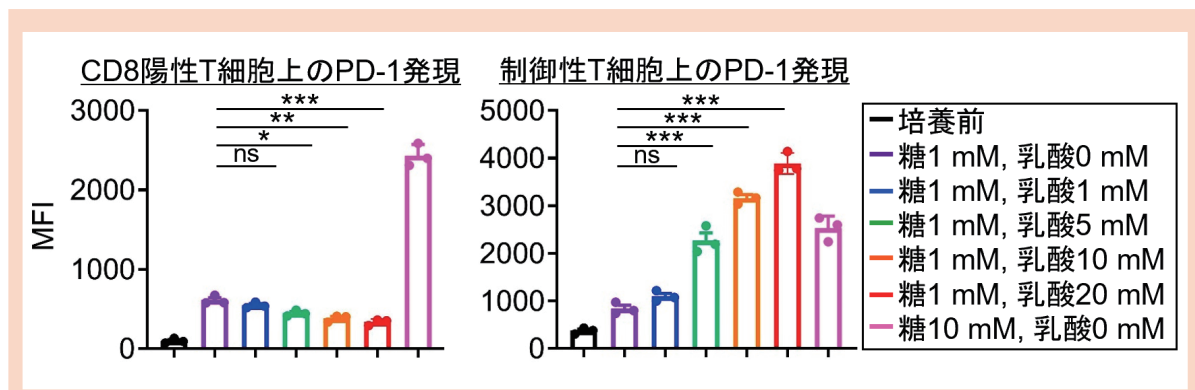


T細胞と免疫抑制を示すeTregのPD-1発現の差異がなぜ生まれるのかに関して、その詳細な機序は解明されていない。eTregとCD8陽性T細胞は依存する代謝経路に大きな違いがあることが知られている。これまでの我々の検討結果からすると、eTregとCD8陽性T細胞では、同じリンパ球でありながら、PD-1の発現機構に違いがある可能性が高い。また、MYCは様々な代謝経路、中でも解糖系をつかさどるglobal regulatorであることが知られており、腫瘍のMYC発現が解糖系を亢進させることで腫瘍微小環境中の乳酸濃度を上昇させ代謝状況を編集し、eTregのPD-1発現機構を制御している可能性があると考えた。腫瘍MYC発現が代謝環境を介して免疫応答を制御しているとしたら、その詳細な機序を解明することで新規がん免疫治療ターゲットを同定することにつながる可能性が高いと思われ、本研究の目的とした。

## 結 果

国立がん研究センター東病院において外科的手術により切除された肺がんもしくは胃がん検体から腫瘍浸潤リンパ球を抽出し、フローサイトメトリーを用いて解析した。また、同時に次世代シーケンサーを用いてがん組織での遺伝子発現の網羅的解析を実施した。腫瘍浸潤制御性T細胞のPD-1発現が高い腫瘍と低い腫瘍とを比較したところ、腫瘍浸潤制御性T細胞のPD-1発現が高い腫瘍でMYC発現が高まり、MYCが制御する解糖系に関わる遺伝子発現が高いことが明らかになった。次に解糖系が高まっている腫瘍においてなぜ腫瘍浸潤制御性T細胞においてPD-1発現が高まるのかを検討するため、腫瘍浸潤リンパ球の網羅的遺伝子発現解析を実施して比較検討した。腫瘍浸潤PD-1陽性制御性T細胞では他のリンパ球と比較して乳酸トランスポーターであるMCT1（遺伝子名SLC16A1）の発現が高まっていることを見出し、腫瘍の解糖系の最終代謝産物である乳酸を制御性T細胞が取り込むことでPD-1発現を高めている可能性が示唆された。乳酸が制御性T細胞上のPD-1発現を誘導する機序を検討するため、低糖環境下で乳酸濃度を漸増させ様々なT細胞を刺激した(図2)。

図2



エフェクター T細胞（CD8陽性T細胞）では低糖環境下で乳酸濃度の上昇に伴いPD-1発現は低下したのに対して、制御性T細胞ではPD-1発現が高まった。つまり、制御性T細胞ではCD8陽性T細胞とは異なり乳酸を介した特異的なPD-1発現機構を有していることを発見した。

さらに、MYC強発現腫瘍において解糖系が亢進し乳酸濃度が高まっているかを、マウスモデルを用いて検討した。野生型マウスにMYCを強制発現したMC38を接種した。MYC強発現腫瘍では解糖系関連分子発現が高まり、それに伴いその他の腫瘍と比較して乳酸濃度が上昇していた。

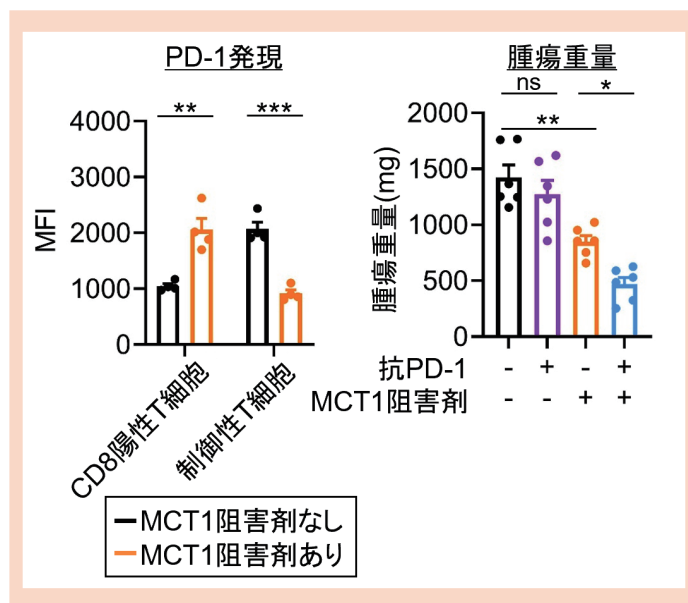
また、MYC強発現腫瘍では腫瘍浸潤エフェクター T細胞（CD8陽性T細胞）のPD-1発現は低下している一方で、制御性T細胞のPD-1発現が高まっていた。抗PD-1抗体治療に抵抗性を示すとともに、hyper progressionに繋がっていると考えられ、本機序の重要性が示された。

国立がん研究センター中央病院、東病院にて進行胃がんもしくは肺がんがあり、抗PD-1抗体治療を受けた患者さんのデータを後方視的に解析したところ、MYC過剰発現があると抗PD-1抗体治療の無増悪生存期間が有意に短くなることが示された。

MYCを強制発現したMC38腫瘍を接種したマウスにMCT1阻害薬を投与したところ、腫瘍浸潤エフェクター T細胞（CD8陽性T細胞）のPD-1発現は上昇する一方で、制御性T細胞のPD-1発現は減弱した（図3）。

MCT1阻害薬を抗PD-1抗体と併用することで、肝臓腫瘍において抗PD-1抗体治療に対する抵抗性を改善でき、新たな治療標的として臨床開発につながる可能性が示唆された。

図3



## 考 察

これまで、PD-1 / PD-L1 阻害薬を始めとした免疫チェックポイント阻害薬治療は様々ながん種において、治療効果が証明されてきた。一方で、免疫チェックポイント阻害薬が奏功しない患者も多く、治療効果を高める必要がある。特に、MYC強発現腫瘍は免疫チェックポイント阻害薬治療が効きづらいことが知られている。本研究により、MYC強発現腫瘍を始めとした解糖系が亢進した腫瘍においては、乳酸代謝を介して腫瘍浸潤制御性T細胞の

PD-1 発現が高まり、PD-1 / PD-L1 阻害薬が奏効しづらくなっていることが明らかになった。

今後、MYC 強発現腫瘍を有する患者では、乳酸代謝経路を阻害する薬剤を併用することで、PD-1 / PD-L1 阻害薬治療の効果を高められる可能性が期待される。がん患者さんを対象にした臨床開発に向けて検討を重ね、新たながん免疫治療法への展開を目指す。以上の研究成果は米国科学雑誌「Cancer Cell」電子版に掲載された (S Kumagai et al. Cancer Cell. 2022 40 (2) : 201-218.)。

## 要 約

がん組織に存在する制御性T細胞のPD-1 タンパク質の発現によって、免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1 / PD-L1 阻害薬) の治療耐性が生じることが明らかとなった。がん組織内の制御性T細胞はPD-1 タンパク質を高発現することで治療耐性を引き起こし、組織内の乳酸により、このPD-1 発現が誘導されることを新たに発見した。これにより、乳酸を多く産生するMYC強発現腫瘍などにおいて、免疫チェックポイント阻害薬に耐性化している機序に関与している可能性が示された。臨床の場で抗PD-1 抗体治療によってMYC強発現腫瘍がむしろ増悪することがあることが知られていたが、その原因の一部が明らかになったと考えられる。乳酸代謝経路を阻害する薬剤によって、免疫チェックポイント阻害薬抵抗性の効果が得られない肝転移腫瘍などで治療効果が改善される可能性が考えられ、今後の研究開発につながることを期待される。

## 文 献

1. Kumagai S, Koyama S, Nishikawa H: Antitumour immunity regulated by aberrant ERBB family signalling. **Nat Rev Cancer**. 21 (3) :181-197 2021.
2. Kumagai S, Togashi Y, Sakai C, Kawazoe A, Kawazu M, Ueno T, Sato E, Kuwata T, Kinoshita T, Yamamoto M, Nomura S, Tsukamoto T, Mano H, Shitara K, Nishikawa H: An oncogenic alteration creates a tumor microenvironment that promotes tumor progression by conferring a metabolic advantage to regulatory T cells. **Immunity**. 53 (1) :187-203.e8 2020.
3. Kumagai S, Togashi Y, Kamada T, Sugiyama E, Nishinakaumra H, Takeuchi Y, Kochin, V, Itahashi K, Maeda Y, Matsui S, Shibahara, T, Yamashita Y, Irie T, Tsuge A, Fukuoka S, Kawazoe A, Udagawa H, Kirita K, Aokage K, Ishii G, Kuwata T, Nakama K, Kawazu M, Ueno T, Yamazaki N, Goto K, Tsuboi M, Mano H, Doi T, Shitara K, Nishikawa H: The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cell predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. **Nat Immunol**. 21(11) :1346-1358 2020.
4. Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, Tanegashima T, Lin, Y-T, Togashi Y, Kamada T, Irie T, Okumura

G, Kohno H, Ito D, Fujii R, Watanabe S, Sai A, Fukuoka S, Sugiyama E, Watanabe G, Owari T, Nishinakaumra H, Sugiyama D, Maeda Y, Kawazoe A, Yukami H, Cida K, Ohara Y, Yoshida T, Shinno Y, Takeyasu Y, Shirasawa M, Nakama K, Aokage K, Suzuki J, Ishii G, Kuwata T, Sakamoto N, Kawazu M, Ueno T, Mori T, Yamazaki N, Tsuboi M, Yatabe Y, Kinoshita T, Doi T, Shitara K, Mano H, Nishikawa H: Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. **Cancer Cell.** 40 (2) :201-218.e9 2022.