

がん免疫療法の副反応として発生する肺傷害に関わる免疫応答を解明

— PD-(L)1 阻害による有害事象発生のマーカー発見 —

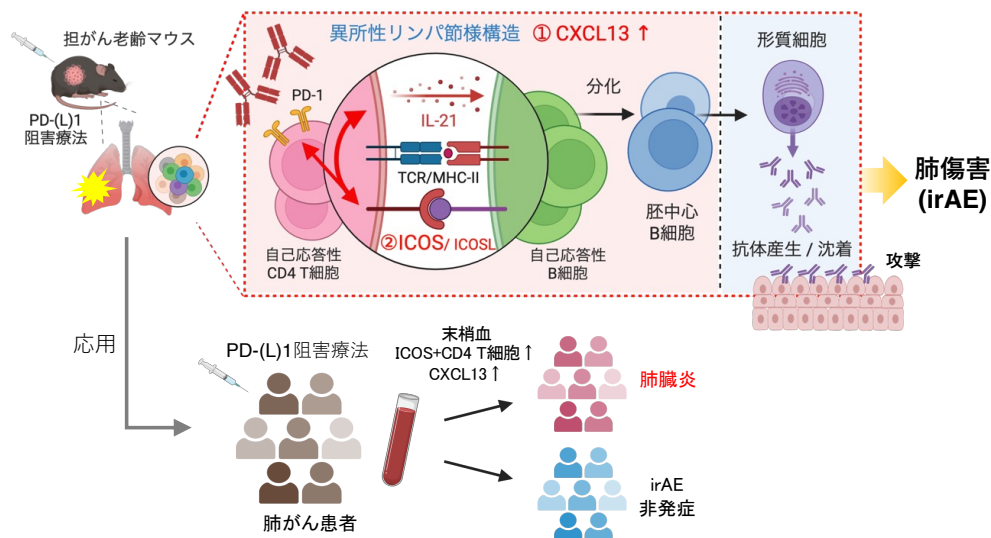
概要

京都大学 がん免疫総合研究センターの塚本博丈 特定准教授らの研究グループは、免疫チェックポイント阻害療法に伴い、副反応として発生する肺傷害の要因となる免疫応答を明らかにしました。

PD-(L)1 阻害療法^{注1}に代表されるがん免疫療法は、がんの代表的な治療法です。この治療で活性化された免疫応答により、がんのみならず、正常自己臓器が傷害されてしまう免疫関連有害事象（irAE）^{注2}が発生する場合があります。しかし、その原因となる免疫応答は未だ明らかではありません。これまで同グループでは、老齢担がんマウスに PD-(L)1 阻害療法を施行すると若い担がんマウスでは観察されなかった肺傷害が発生し、その肺では異所性リンパ節様構造^{注3}形成と、抗体の沈着が起こることを見出ししてきました。さらに本研究では、PD-(L)1 阻害療法により CD4 T 細胞^{注4}にて共刺激分子 ICOS^{注5}が発現上昇し、それらが ICOSL^{注5}を発現する B 細胞の活性化、および抗体産生細胞への分化を促進し、肺傷害を引き起こすことを明らかにしました。また、がん患者においても ICOS は irAE 肺傷害の発症に寄与する可能性が示唆され、ICOS 陽性 CD4 T 細胞が irAE 発症を予測する指標、さらには病態改善の標的として活用される可能性が期待されます。

この研究は京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター、京都大学医学部附属病院呼吸器内科、薬剤部、および熊本大学細胞病理学分野の共同研究の成果です。

本成果は、2025 年 4 月 8 日（米国時間）に、米国科学誌「*Journal of Clinical Investigation Insight: JCI insight*」オンライン版に掲載されました。



CXCL13 および ICOS 陽性 CD4 T 細胞は、免疫チェックポイント阻害療法誘導性肺傷害の発生に寄与する

1. 背景

PD-(L)1 阻害療法は、がんを排除する免疫応答を活性化すると同時に、通常は抑制されている自己の組織に対する免疫応答も同時に活性化し、臓器傷害を引き起こす場合があります。これは免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAE)と呼ばれ、特に肺傷害は死に至るリスクが高く、治療中断が余儀なくされるため、そのマネジメント戦略の確立が求められています。しかし、肺傷害を引き起こす要因となる免疫細胞、およびその応答は依然不明です。これまで同グループでは、老齢担がんマウスに対して PD-(L)1 阻害療法を施行すると T 細胞・B 細胞にて構成される異所性リンパ節様構造(tertiary lymphoid structure: TLS)を伴う肺傷害が起こることを見出し、本研究ではこれを irAE 実験モデルとして活用し、肺傷害発生の機序解明を試みました。

2. 研究手法・成果

老齢担がんマウスにて CD4 T 細胞を体内から除去すると、PD-1 阻害療法により誘導される肺組織への抗体沈着、および肺傷害は観察されなくなり、病態が改善されます。このことから、irAE 様肺傷害に CD4 T 細胞が関与することが予想されました。その特徴を明らかにするために、PD-1 阻害療法を受けた若齢、および老齢マウスの肺組織中の CD4 T 細胞のシングルセル RNA 発現解析^{注6}を行った結果、老齢肺には多くの ICOS 発現 CD4 T 細胞が存在することが分かりました(図 1)。実際、老齢マウスでは、PD-(L)1 阻害療法により CD4 T 細胞における ICOS の発現が増強し、肺 TLS にて ICOS 陽性 CD4 T 細胞が B 細胞と相互作用する様子が観察されます。そのため、ICOS 陽性 CD4 T 細胞が肺傷害の発症に寄与する可能性が推測されました。

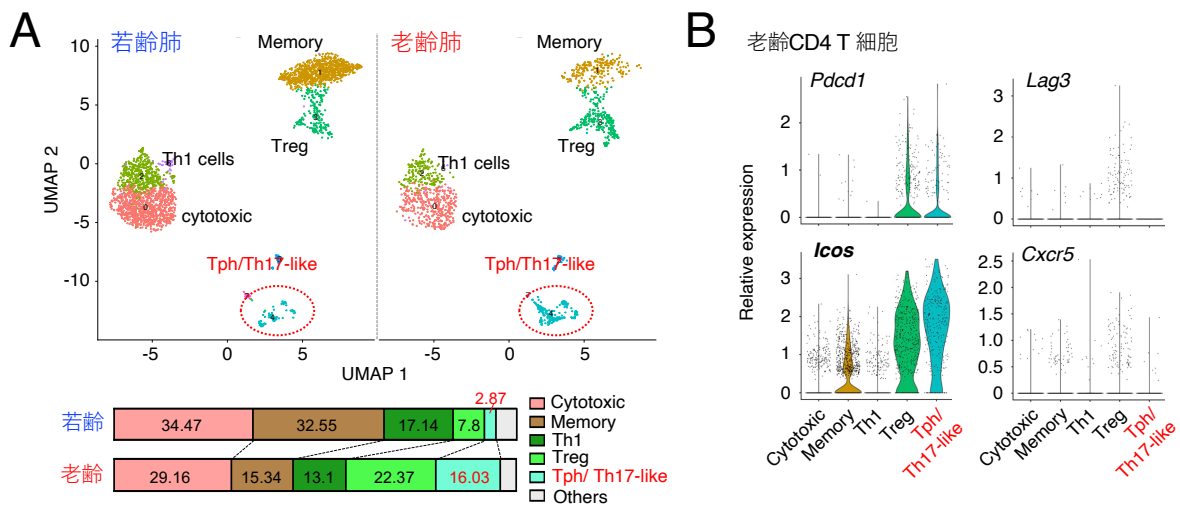


図 1 PD-(L)1 阻害療法を施行した若齢、あるいは老齢担がんマウスの肺に存在する CD4 T 細胞サブセットの構成 (A)、および老齢 CD4T 細胞の各サブセットにおける免疫制御分子の発現レベル (B)

ウイルス感染症において T 細胞が発現する ICOS は、リンパ節にて B 細胞が発現する ICOSL と相互作用し、自身のさらなる活性化、そして B 細胞の分化および抗体産生を促進することが知られています。そこで、自己抗体沈着を伴う肺傷害に対する ICOS の役割を検討するため、ICOS-ICOSL の相互作用を遮断する抗 ICOSL 抗体を PD-(L)1 阻害療法を受けた老齢マウスへ投与し、その効果を解析しました。その結果、肺組織中の TLS が縮小し、B 細胞から分化する抗体産生細胞である形質細胞も減少しました(図 2)。さらに、肺傷害の指標である肺サーファクタント蛋白 D (SP-D) の血中濃度上昇と肺機能低下が改善しました。一方、ICOS シグナルの阻害は、PD-(L)1 阻害療法による抗腫瘍効果に影響しませんでした。

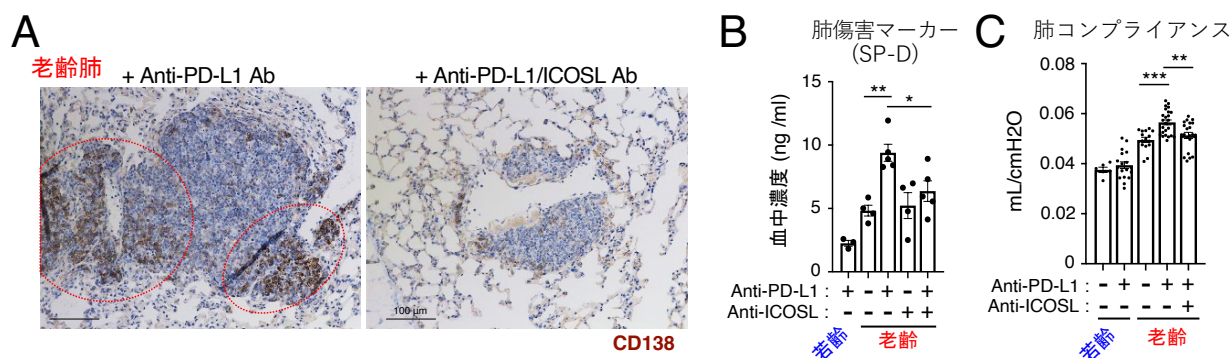


図2 PD-L1 阻害、さらに ICOS シグナル阻害（抗 ICOSL 抗体処理）を併用した老齢マウスの肺組織における形質細胞マーカーCD138 の免疫染色像（A）、肺傷害マーカーSP-D の血中濃度（B）、および呼吸機能（肺コンプライアンス）（C）

老齢マウスの解析から、ICOS 陽性 CD4 T 細胞は PD-(L)1 阻害療法により誘導される肺傷害に寄与することが明らかになり、この細胞は治療開始直後から肺組織のみならず血中でも増加が観察されたことから、血中 ICOS 陽性 CD4 T 細胞の増加は、肺傷害の発症予測に応用できると考えられました。この仮説に基づき、肺がん患者の PD-(L)1 阻害療法の施行前から加療中における血中 ICOS 陽性 CD4 T 細胞の変化を検討した結果、irAE 肺傷害（肺臓炎）を発症した患者では、irAE を発症しなかった患者に比べてこの細胞の頻度の増加が認められました（図3）。ICOS 陽性 CD4 T 細胞、および B 細胞遊走因子（ケモカイン^{注7}）である CXCL13 の変化は単独でも irAE 肺臓炎の発症予測因子となり得るが、さらに両因子を組み合わせることで、より精度高く肺臓炎発症を予測できる可能性を見出しました。

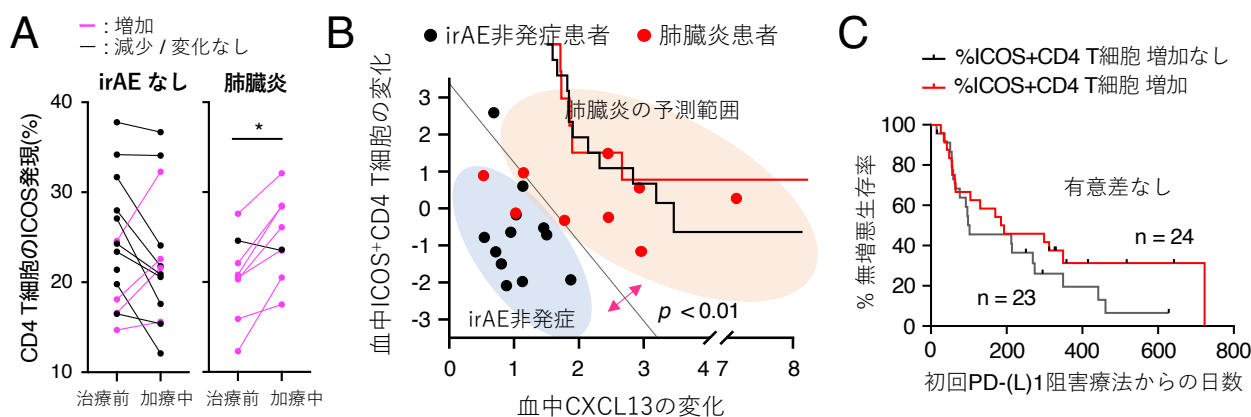


図3 PD-(L)1 阻害療法を受けた肺がん患者における、治療前および加療中の血中 CD4 T 細胞における ICOS の発現の変化（A）、および CXCL13 の変化を組み合わせた評価（B）。血中 ICOS 陽性 CD4 T 細胞が増加する患者と増加しない患者における無増悪生存期間（C）

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、irAE 肺傷害の発症の要因として1つの免疫応答を明らかにし、それらの発症予測因子としての有望性が示されました。がんに対する免疫応答と irAE マネジメントの両立を考える上で、今後更なる解析にて、ICOS 陽性 CD4 T 細胞の両反応への影響、さらに肺傷害以外の irAE 発症における意義を検証する必要があります。また、老齢マウスから得られた本研究結果と合致して、irAE 肺臓炎等の発症リスクが高齢がん患者で高いことが報告されていることから、高齢がん患者の病態理解を目指した研究への発展も考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記プロジェクトの支援を受けて実施されました。

- ・ 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費助成事業 21H02788、24K02107 (塚本博丈)、22K08541 (村上孝作)
- ・ 日本医療研究開発機構(AMED) 革新的先端研究開発支援事業 23gm6710016h0001、橋渡し研究プログラム JP23ym0126808 (塚本博丈)
- ・ 柳井基金

<用語解説>

注1 PD-(L)1 阻害療法：T細胞に発現し、その活性化のブレーキとして機能するPD-1分子が、がん細胞に発現するPD-L1と相互作用することにより、T細胞を介したがんに対する攻撃が妨げられる。PD-1あるいはPD-L1に対して特異的に結合する抗体を投与し、PD-1-PD-L1間の相互作用を阻害することにより、がんを攻撃するT細胞を再活性化する治療をPD-(L)1阻害療法と呼び、多くのがん治療と併用されている。

注2 免疫関連有害事象(irAE)：放射線療法や抗がん剤等のがん治療では見られない、自己組織に対する過剰な免疫応答が原因で起こる、がん免疫療法を受けた患者で見られる副反応の総称。様々な臓器で起こる。

注3 異所性リンパ節様構造：非リンパ系組織に形成される、リンパ節等の二次リンパ組織に類似した構造体で、感染症における感染部位、自己免疫疾患における局所、がん組織、拒絶反応が起こった移植部位などで、条件(刺激、炎症応答)が揃うと形成される。局所の効率的な免疫応答が起こる場として機能する。

注4 T細胞：T細胞は、B細胞の抗体産生を助けるCD4(ヘルパー)T細胞と、がん細胞やウイルス感染細胞を直接排除するCD8(キラー)T細胞とに大別される。活性化後の機能、活性化状態により、さらに幾つかのサブセットに分けられる。

注5 ICOS、ICOSL：ICOSは、T細胞が活性化した際に細胞表面上に発現し、その活性化、分化を促進する共刺激分子の一つであり、他の免疫細胞に発現するICOSリガンド(ICOSL)と結合する。

注6 シングルセルRNA発現解析：1細胞レベルでどのような遺伝子が発現するかを明らかにすることで、細胞集団の平均的な状態、応答、変化ではなく、個々の細胞の性質を捉えることができる。

注7 ケモカイン：ごく微量で機能し、その濃度勾配の方向に免疫担当細胞を遊走させる活性をもつ液性因子の総称。細胞の組織間移動、組織内局在を調整することにより、様々な免疫応答を制御する。

<研究者のコメント>

「ヒトの場合、実年齢と生理的・免疫学的年齢との間には乖離があり、常々、単純な年齢から『老化』を評価する難しさを感じています。そのためirAEを含め個体老化の影響を受けそうな老化関連疾患において、『病的老化』、あるいは『健全な老化』を客観的な指標をもとに組織、細胞レベルで特定することを目指して研究を継続していきたいと思います。」(塚本博丈)

<論文タイトルと著者>

タイトル：ICOS⁺CD4 T cells define a high susceptibility to anti-PD-1 therapy-induced lung pathogenesis (ICOS⁺CD4 T細胞は、PD-1阻害療法誘発性肺傷害に対する高い感受性を規定する)

著者：Mari Yokoi, Kosaku Murakami, Tomonori Yaguchi, Kenji Chamoto, Hiroaki Ozasa, Hironori Yoshida, Mirei Shirakashi, Katsuhiro Ito, Yoshihiro Komohara, Yukio Fujiwara, Hiromu Yano, Tatsuya Ogimoto, Daiki Hira, Tomohiro Terada, Toyohiro Hirai, Hirotake Tsukamoto* (*Corresponding author)

掲 載 誌 : *Journal of Clinical Investigation Insight: JCI Insight*

DOI : 10.1172/jci.insight.186483