

別刷

生命を科学する 明日の医療を切り拓く

実験医学

Experimental Medicine

Vol.37 No.19

2019

12

特集

がん免疫の効果を左右する

腫瘍血管 と 免疫環境

企画／高倉伸幸

実験法

ディープラーニングは画像のどこから結論を出したのか「Grad-CAM」

挑戦する人

テレビと本を通じて科学の魅力を伝える！

2019年
ノーベル賞
Nobel Prize

生理学・医学賞

低酸素応答の開拓者3氏の功績を綴る

羊土社

神経膠芽腫の腫瘍微小環境における腫瘍血管新生と免疫抑制

田中俊英, 田村亮太

神経膠芽腫 (GBM) は、低酸素状態に傾いた腫瘍微小環境を呈しており、VEGF 高発現の腫瘍である。VEGF は血管内皮細胞増殖、血管透過性亢進作用の他に、免疫担当細胞にも作用し、腫瘍免疫抑制効果に関与している。抗 VEGF 療法は、血管正常化や腫瘍の低酸素状態からの酸素化を介して放射線治療や化学療法に対する相乗効果を呈するだけでなく、腫瘍微小環境 (TME) を“免疫抵抗性”から“免疫賦活”状態へ変化させる。今後、免疫チェックポイント阻害剤、腫瘍ワクチン、樹状細胞を基調とした免疫治療との併用療法による GBM 治療に対する上乗せ効果が期待される。

キーワード VEGF, 低酸素, 腫瘍微小環境, Treg, TAM, MDSC, 免疫チェックポイント分子

はじめに—神経膠芽腫 (GBM) の腫瘍血管新生に対する VEGF の役割

神経膠芽腫 (glioblastoma; GBM) は脳の原発悪性腫瘍で最も頻度の高い腫瘍であり、神経膠細胞 (グリア細胞) から発生する。臨床上的悪性度は、組織学的悪性度に反映されており、WHO 分類により診断される。神経膠芽腫は最も生命予後が不良であり、病理組織学的所見として、壊死と内皮細胞が多層に増殖した腫瘍血管網の増生が特徴である。さらに、神経膠芽腫 (GBM) の病理組織学的所見の特徴は壊死とその周囲に存在する微小血管の増生であり、腫瘍血管内皮細胞は腎臓の糸球体に酷似した “glomeruloid vessel” とよばれる構造を呈する。血管内皮細胞が、多層性にかつ乱雑に配列し、腫瘍細胞のごとく核異型や増殖能を有し分裂像がみられる。壊死組織周囲の腫瘍細胞やマクロファージで vascular endothelial growth factor (VEGF) が産生される。VEGF は血管内皮細胞増殖と

血管透過性亢進作用の2面の作用を有し¹⁾、GBM における腫瘍血管新生に重要な役割を担っている。GBM の画像所見では、MRI^{*1}で認められる造影所見および広範囲にわたる脳浮腫や、血管撮影にて密になった血管網が特徴的であり、VEGF が関与していることを示唆する (図1)。

GBM はすべてのがん腫のなかで最も血管豊富な腫瘍であり、VEGF の発現レベルが臨床的予後と相関している。VEGF-A に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブ (bevacizumab; Bev) は、腫瘍細胞に対する“兵糧攻め”と血管透過性抑制により脳浮腫を制御することができ、GBM に対する標準治療の1つになった。

※1 MRI 造影検査

MRI 造影検査は腫瘍病変を疑う際には必須の検査である。ガドリニウムを使用する。周囲の水素原子に影響して腫瘍組織の T1 値が短縮する。通常造影後は T1 強調像で観察し、造影剤が入った部分は高信号 (白く) となる。

Regulation of angiogenesis and anti-tumor immunity by vascular endothelial growth factor related to the tumor microenvironment in glioblastoma

Toshihide Tanaka¹⁾/Ryota Tamura²⁾: Department of Neurosurgery, Jikei University School of Medicine Kashiwa Hospital¹⁾/Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine²⁾ (東京慈恵会医科大学附属柏病院脳神経外科¹⁾/慶應義塾大学脳神経外科²⁾)

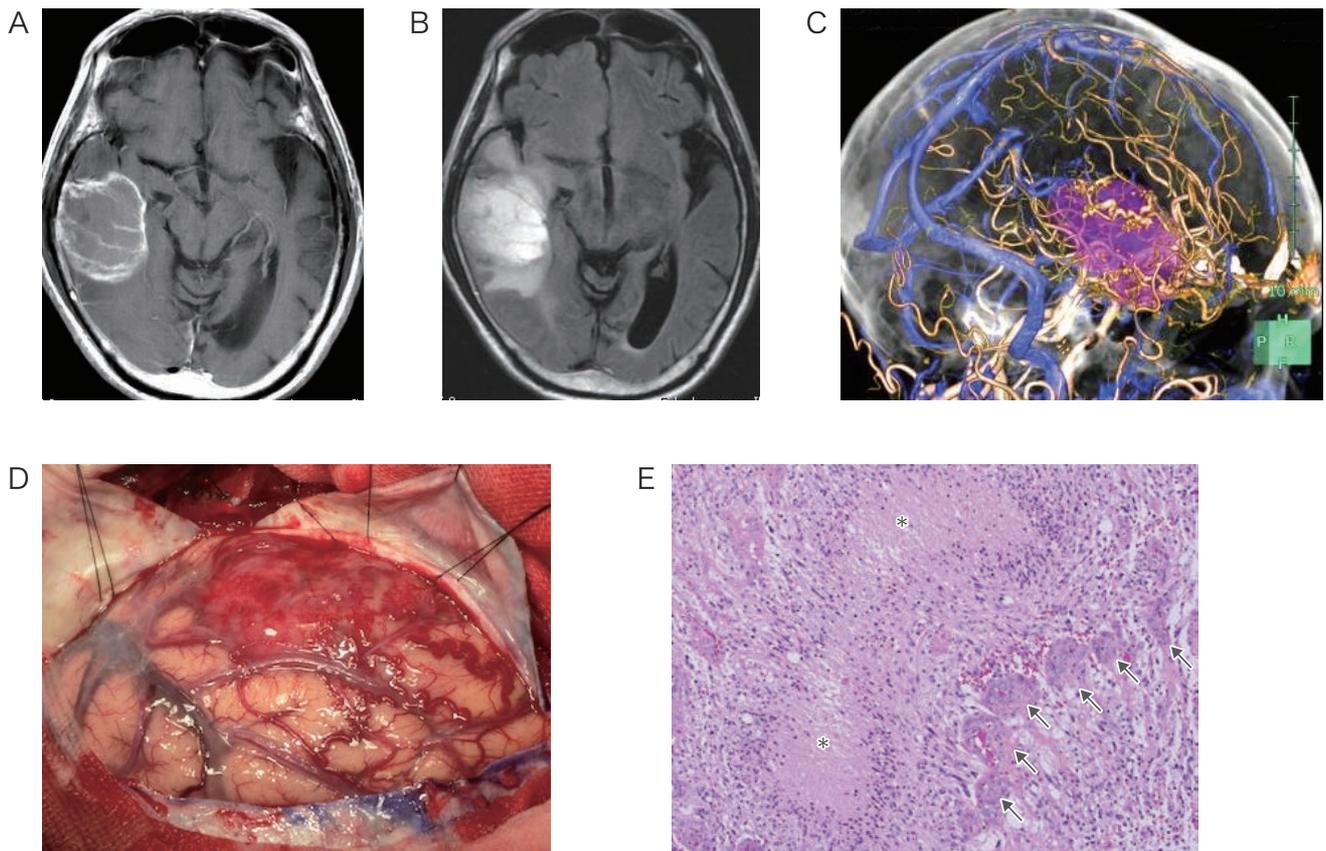


図1 神経膠芽腫 (GBM) の画像と術中所見

右側頭葉神経膠芽腫の頭部MRI所見。A) T1 ガドリニウム造影でリング状に造影され、B) FLAIR 画像で腫瘍周囲に浮腫を呈している。C) 三次元脳血管造影で腫瘍におびただしい腫瘍血管網が認められる。D) 開頭手術における腫瘍の外観。画像所見に合致して腫瘍が腫瘍血管網にとり囲まれており、血管奇形に類似した様相を呈する。E) GBMの病理組織所見。内皮細胞が多層性に配列した血管の増生 (→) が壊死 (*) 周囲に認められる。腫瘍の微小血管網は腎臓の糸球体に酷似している。

1 VEGFの腫瘍免疫抑制効果

血管内皮細胞の増殖と透過性亢進に加わる、VEGFの第3の作用として“腫瘍免疫抑制作用”がある²⁾³⁾。樹状細胞の分化誘導・増殖抑制作用を有することが報告されたことを契機に⁴⁾、VEGFが、細胞障害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte ; CTL) の誘導抑制や、制御性T細胞 (regulatory T cell ; Treg)、腫瘍関連マクロファージ (tumor associated macrophage ; TAM)、骨髄由来抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell ; MDSC) などの免疫抑制細胞に対して VEGF receptor (VEGFR) 2を介した増殖促進作用も有することが明らかになった⁵⁾。さらに興味深いことに、VEGFを添加するとTreg表面にVEGFR2依存性にPD-1の発現が促進される⁵⁾。

VEGFのCTL抑制作用として2つの機序が考えられている。VEGFが腫瘍血管内皮の接着因子に作用し、CTLの血管内皮への接着や腫瘍組織への到達を阻害する。またVEGFは、インターロイキン (IL-10) やプロスタグランジン (PG) E3との相互作用により腫瘍血管内皮細胞でFASリガンドを発現することで免疫学的“選択バリア”を形成し、CTLに対して細胞死を誘導する。この作用も免疫監視機構からの逸脱のメカニズムの1つと考えられている⁶⁾。

2 免疫抑制細胞と免疫チェックポイント分子

GBMに対する腫瘍免疫が抑制されるメカニズムは、免疫抑制細胞や免疫チェックポイント分子が寄与するが、それらは低酸素下でVEGFが過剰発現しているこ

とと大いに関連する。以下にGBMにおける免疫抑制細胞の寄与を紹介する。

① TAM

マクロファージは腫瘍内の免疫担当細胞として重要な役割を果たしており、免疫抑制や炎症を惹起するが、腫瘍微小環境 (tumor microenvironment ; TME) におけるシグナル伝達により腫瘍免疫に対し、促進・抑制の双方に働く M1/M2 polarization と称される “二面性” 作用がある^{7)~9)}。M1は腫瘍免疫応答を促進する一方、腫瘍組織内の TAM (M2) からは、免疫抑制作用を有する増殖因子やサイトカイン (VEGF, TGF- β , IL-10, PGE2) また血管新生因子 (bFGF, EGF, HGF, PDGF) や浸潤促進因子 (MMP-9) が産生される³⁾⁸⁾⁹⁾。

腫瘍内では低酸素状態のもと、VEGF2より誘導された腫瘍血管は、TAMをM2優位へ変化させ、CTLの機能を抑制する¹⁰⁾。また低酸素状態は、hypoxia inducible factor (HIF)-1 α を介して直接マクロファージをM1からM2へ変化させ、未熟な骨髄細胞をTAMに分化させ遊走を促す¹¹⁾¹²⁾。

また神経膠腫に対する抗血管新生療法に耐性を生じると、マクロファージ遊走抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor ; MIF) の発現が抑制され、M2マクロファージが優位になり腫瘍浸潤能を高める¹³⁾。

② Treg

Tregは腫瘍の進行や腫瘍免疫の抑制作用に重要な役割を担っている。低酸素下でのTregの動向については、HIF-1 α が直接Tregの分化を調節し、腫瘍組織からのVEGFの産生によりVEGFR2を発現したTregが誘導される。さらに低酸素に陥った腫瘍細胞から産生されるケモカイン [CC-chemokine ligand (CCL) 22, CCL28] が過剰発現されることを介してTMEにTregが導入される¹⁴⁾。

③ MDSC

MDSCは骨髄系由来の免疫抑制細胞であるが、顆粒球系MDSCと骨髄系MDSCに分類され、顆粒球系MDSCは抗血管新生療法の影響を受ける。MDSCは、VEGFで誘導され、VEGFR1, VEGFR2を有し¹⁵⁾、TGF- β , IL-10, MMP-9を産生する⁷⁾。

GBM症例においてはVEGFとMDSCの発現が相関している¹⁶⁾。低酸素下でHIF-1 α が誘導されると、MDSCの機能や分化を促進し、血管新生促進効果や免疫学的寛容性をもたらす。実際に抗血管新生療法の耐性期にMDSCが増加する⁷⁾¹²⁾。またMDSCが減少し、樹状細胞が増殖している場合、生命予後は良好である¹⁷⁾。

また、Treg, TAM, MDSCの相互作用が解析され、TregはTAMのPD-L1発現を調節しており、Tregを枯渇させるとMDSCとTAMでのPD-L1発現が低下し、腫瘍の増殖を抑制することが明らかになった⁷⁾。

④ PD-1 (programmed death-1) / PD-L1 (programmed death-ligand 1)

近年、免疫チェックポイント分子の研究が発展し、がん免疫治療が脚光を浴びている。他がん腫と同様、GBMにおいても腫瘍細胞にPD-L1が発現し、CTLは抑制されている。GBM症例の約60~80%にPD-L1の発現が認められ、PD-1/PD-L1発現がGBM患者の予後不良例で高い¹⁸⁾¹⁹⁾。GBMの予後規定因子であるisocitrate dehydrogenase (IDH)の野生型症例では、変異型に比べCTLやPD-L1の発現が増加しており“免疫賦活”状態であることから、免疫チェックポイント阻害剤治療のよい標的となる可能性がある²⁰⁾。

CTL, Tregおよび腫瘍細胞におけるPD-1/PD-L1の発現はVEGFによって誘導されることから、VEGFは免疫抑制細胞に加え免疫チェックポイント分子の発現にも関与している⁵⁾。

3 低酸素状態となったTMEにおける免疫抑制細胞の動向

GBMのTMEは低酸素状態に傾いているため、免疫抑制細胞や免疫チェックポイント分子は、VEGFを介する経路のみならずHIF-1 α により直接誘導され、免疫監視機構から逸脱する³⁾⁷⁾。低酸素下で誘導されたHIF-1 α により未熟な骨髄細胞が導入され、MDSCやTAMに変化するだけでなく、MDSC, TAM (M2), 腫瘍細胞でPD-L1やCTLA-4の発現が亢進する⁷⁾¹²⁾²¹⁾。現に一酸化窒素を添加すると、HIF-1 α が阻害されることでPD-L1の発現が抑制され、CTLによる殺細胞効果が改善される²²⁾。

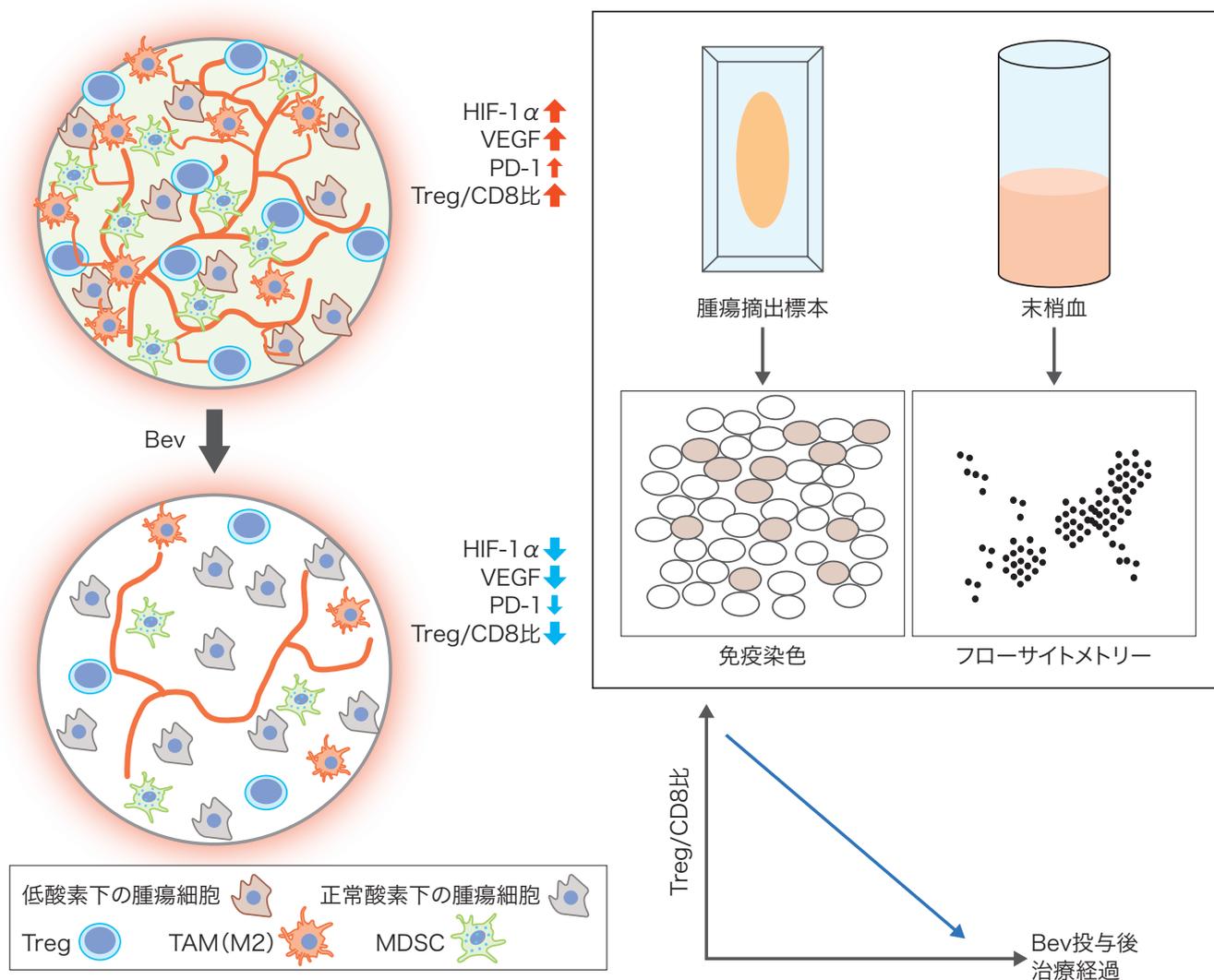


図2 低酸素状態の腫瘍微小環境 (TME) におけるvascular endothelial growth factor (VEGF) と hypoxia inducible factor (HIF) -1 α および免疫抑制細胞の変化

GBMのTMEは低酸素になっており、HIF-1 α の誘導下にVEGF およびprogrammed death-1 (PD-1) の発現が亢進する。それに伴い、免疫抑制細胞であるtumor associated macrophages (TAM; M2 macrophage), regulatory T cell (Treg) およびmyeloid derived suppressor cell (MDSC)が増加する。ベバシズマブ (Bev) を投与し腫瘍が縮小すると、TMEは酸素化され、VEGF, HIF-1 α , PD-1の発現や、免疫抑制細胞数も低下する。免疫抑制細胞や免疫チェックポイント分子の発現レベルの解析は、腫瘍摘出標本を用いた免疫染色と末梢血を用いたフローサイトメトリーで行われ、免疫抑制と免疫担当細胞数の比 (Treg/CD8) が腫瘍免疫活性のよい指標になる。

以上より、TMEが低酸素状態であることは放射線治療や化学療法だけでなく腫瘍免疫に対しても抵抗性となる。チェックポイント阻害剤に酸素化を促す治療を併用すると、MDSCの細胞数やMDSCs/CD8比やTregs/CD8比が減少することから²³⁾²⁴⁾、腫瘍免疫治療を活性化させる治療戦略と考えられる (図2)。

抗VEGF療法は腫瘍血管を“正常化”し腫瘍組織内の血液灌流を改善することで、腫瘍組織が酸素化に傾

き²⁵⁾²⁶⁾、CTLが腫瘍組織内へ誘導され、TregやMDSCの集積を抑制する²⁾⁶⁾。形態的かつ機能的異常をきたした腫瘍血管は、低酸素の環境を形成し免疫抑制に傾いたTMEの維持に影響を与えている。従って、抗VEGF/VEGFR治療は、TMEを酸素化することで免疫抑制に傾いた環境を改善し、腫瘍免疫治療の効果を高めると期待される²⁷⁾²⁸⁾。

表 GBMに対する抗血管新生療法を含む抗がん剤治療前後における免疫チェックポイント分子および免疫抑制細胞の推移

抗 VEGF/VEGFR 療法併用なし					
文献	34) Fadul CE, et al : Neuro Oncol, 2011	32) Mitchell DA, et al : Blood, 2011	33) Sampson JH, et al : PLoS One, 2012	31) Batich KA, et al : Clin Cancer Res, 2017	19) Miyazaki T, et al : J Neurooncol, 2017
化学療法	・ RT ・ TMZ	・ TMZ-anti IL2R ab	・ TMZ ・ EGFRv III targeted vaccine ・ anti IL2R ab	・ TMZ ・ pp65 targeted vaccine	・ RT ・ TMZ-AFTV vaccine
PD-1	—	—	—	—	AFTV (—) : ↑ or ↓ AFTV (+) : ↑
PD-L1	—	—	—	—	—
Treg	↑	anti-IL2R (—) : ↑ anti-IL2R (+) : ↓	anti-IL2R (—) : ↑ anti-IL2R (+) : ↓	↑	—
TAM (M2)	—	—	—	—	—
MDSC	—	—	—	—	—
アッセイ法	フローサイトメトリー	フローサイトメトリー	フローサイトメトリー	フローサイトメトリー	免疫組織染色
サンプル	末梢血	末梢血	末梢血	末梢血	腫瘍摘出標本
臨床経過・予後との関連	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	再発後 PD-1 高値は PFS 良好. 再発後 PD-1 低値は OS 改善.

4 抗 VEGF/VEGFR 治療前後における免疫抑制機構や TME の推移

近年、さまざまながん腫において、抗 VEGF/VEGFR 治療前後から免疫染色やフローサイトメトリーにより、免疫抑制細胞や免疫チェックポイント分子の動向を解析する報告も散見される (図 2)。

シクロホスファミド (CTX) の低容量持続療法 (metronomic chemotherapy) ※2 やゲムシタビン (GEM) の治療後に末梢血中の Treg や MDSC が減少する^{29) 30)} のに対し、IL-2 や免疫治療と併用した治療を除くと、GBM の標準治療であるテモゾロミド (TMZ) ※3 の治療後は Treg や MDSC が増加する^{19) 31) ~ 34)} (表, 3230 頁)。

それに比べ、ベバシズマブ (Bev) や sorafenib, sunitinib などの抗 VEGF/VEGFR 療法を併用すると免疫抑制に傾く TME を変化させ、Treg や PD-1 を抑制することによりがん免疫サイクルを活性化する^{2) 5) 27) 35) ~ 42)}

(表, 3231 頁)。

抗血管新生療法による再発時における TME の酸素化と免疫抑制細胞、免疫チェックポイント分子の動向については、一定の見解が得られていない。その要因としては、TME の heterogeneity が考えられるが、GBM に対する Bev 治療後の再発病変の画像所見は造影・非造影の 2 つのパターンを呈し、TME は酸素化・低酸素化の双方を呈することが知られている⁴³⁾。それに伴い

※2 metronomic chemotherapy

抗がん剤の低容量頻回投与により血管新生抑制効果が得られる。CTX の低容量投与が血管内皮細胞をアポトーシスに陥れ、半永久的に血管新生を抑制する。この投与法は、絶え間なくリズムを刻むメトロノームに例えられ、metronomic chemotherapy と称される。

※3 テモゾロミド (TMZ)

悪性神経膠腫に対する標準治療で使用されるアルキル化剤。DNA 中のグアニンの O6 位にメチル基を付加することにより DNA の複製を阻害することで抗腫瘍活性を示す。腫瘍内の DNA 修復酵素の 1 つである O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) が発現していると薬剤耐性となり、MGMT を枯渇させるか阻害することで TMZ の効果を改善することが期待されている。

表 GBMに対する抗血管新生療法を含む抗がん剤治療前後における免疫チェックポイント分子および免疫抑制細胞の推移(つづき)

抗VEGF/VEGFR療法併用あり					
文献	45) Lu-Emerson C, et al : Neuro Oncol, 2013	44) Du Four S, et al : Cancer Immunol Immunother, 2016	41) Thomas AA, et al : Cancer Immunol Immunother, 2017	39) Quillien V, et al : Cancer Immunol Immunother, 2019	27) Tamura R, et al : Cancer Sci, 2019
化学療法	・ RT ・ TMZ-Bev ・ Cediranib ・ Cabozantinib ・ Vatalanib ・ Thalidomide	・ CCNU-axitinib	・ RT ・ TMZ-Bev	・ Bev	・ RT ・ TMZ-Bev
PD-1	—	↑	—	—	↓
PD-L1	—	—	—	—	↑ or ↓
Treg	—	CCNU (-) : ↑ CCNU (+) : ↑	Bev (-) : → Bev (+) : ↓	↓	↓
TAM (M2)	Bev (-) : → Bev (+) : ↑	—	—	—	↓
MDSC	—	→	—	→	—
アッセイ法	フローサイトメトリー 免疫組織染色	フローサイトメトリー	フローサイトメトリー	フローサイトメトリー	免疫組織染色
サンプル	末梢血 腫瘍摘出標本	末梢血	末梢血	末梢血	腫瘍摘出標本
臨床経過・ 予後との関連	記載なし	記載なし	記載なし	Tregと好中球の低下 は予後良好	記載なし

GBMへの化学療法施行前後における免疫抑制細胞とチェックポイント分子の動向をフローサイトメトリーおよび免疫染色による解析で示した一覽である。GBMの標準治療であるTMZの治療後にはTregやPD-1が増加することが多いのに対し、免疫治療や抗VEGF/VEGFR療法を併用すると、これらは抑制される傾向がみられる。VEGFを標的とするBevとVEGFRのシグナル伝達を標的とする薬剤(-ibで終わる名称の薬剤)で免疫抑制細胞の動向が異なることが興味深い。その意義・メカニズムについては、今後の研究の発展に期待される。

AFTV ; autologous formalin fixed tumor vaccine, Bev ; bevacizumab, CCNU ; lomustine (ロムスチン), IL-2R ; interleukin-2 receptor, MDSC ; myeloid derived suppressor cells, OS ; 全生存期間 (overall survival), PD-1 ; programmed death-1, PD-L1 ; programmed death-ligand 1, PFS ; 無病増悪期間 (progression free survival), RT ; 放射線治療 (radiation therapy), Treg ; regulatory T cells, TAM ; tumor associated macrophages, TMZ ; temozolomide (テモゾロミド)

腫瘍免疫が促進・抑制されることになる。VEGFR阻害剤治療後に再発をきたした患者の末梢血中のTAMやTregが増加し、免疫染色にてPD-1/PD-L1の発現が上昇している報告もある⁴¹⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。

われわれはGBM患者に対してBevの効果発現時期と耐性時期に開頭腫瘍摘出術を行い、その病理組織学的所見と低酸素、幹細胞および免疫抑制細胞と免疫チェックポイント分子の発現レベルを比較した²⁷⁾²⁸⁾。Bev治療前のTMEは低酸素であり、免疫抑制細胞とGBM幹細胞の増殖が認められ、免疫チェックポイント分子の発現が亢進していたが、Bevによる腫瘍縮小効果が認められる時期では、腫瘍の酸素化により、免疫抑制細胞とGBM幹細胞の増殖が抑制され、免疫チェッ

クポイント分子の発現が低下し、CTLは誘導された。Bev耐性になると再びTMEが低酸素となり、GBM幹細胞の増殖が認められるものの、免疫抑制細胞と免疫チェックポイント分子の発現は抑制される傾向にあった(図3)。つまり長期にBevを使用した後、耐性になるとTMEが低酸素であるにもかかわらず、BevによりVEGFがトラップされ続けるため、免疫抑制細胞と免疫チェックポイント分子の発現はBev投与前に比べて抑制されたことをはじめて報告した²⁷⁾。この機序についてはまだ不明だが、腫瘍免疫学的見地からTMEをかんがみて、再発をきたしてもBevを使用し続ける根拠があると考えている。

以上に述べたごとく、抗VEGF/VEGFR療法後の

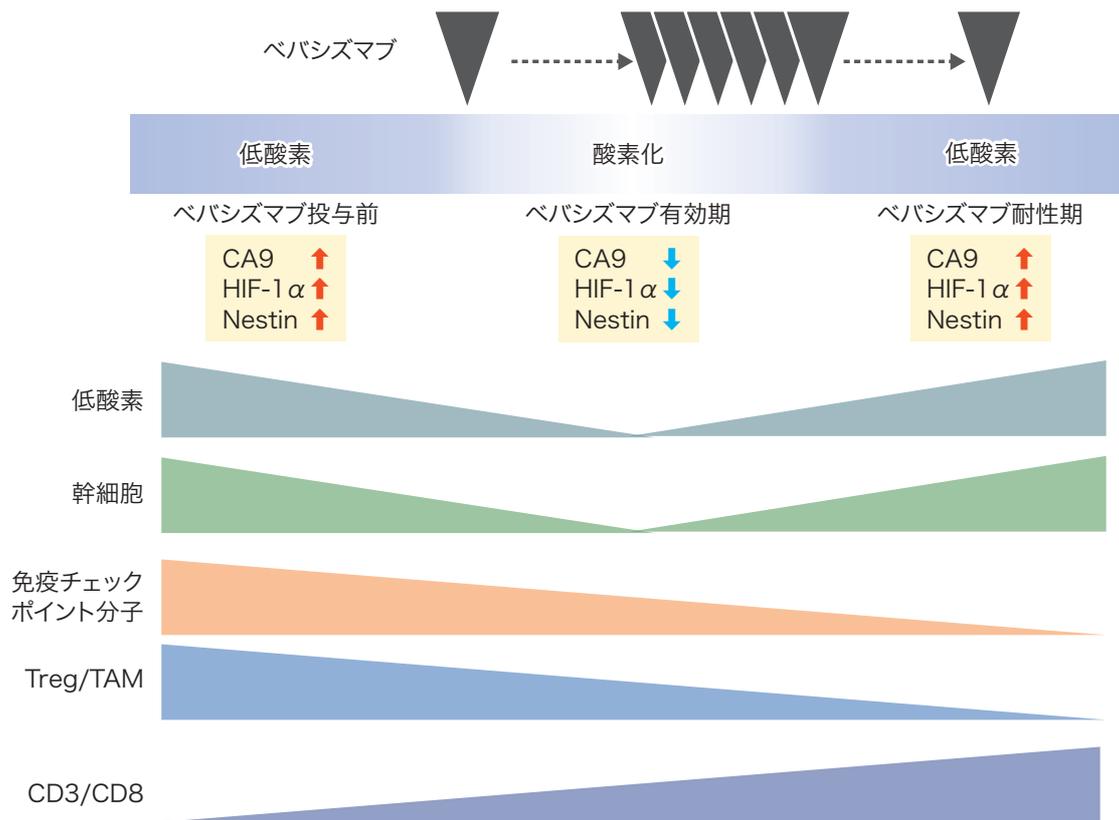


図3 ベバシズマブ (Bev) 投与前後における腫瘍微小環境および免疫抑制細胞の変化

Bev投与前にはGBMの腫瘍微小環境は低酸素になっており、GBM幹細胞が増殖しやすい環境となり、免疫抑制細胞であるTAM、Tregが増加し免疫チェックポイント分子 (PD-1/PD-L1) の発現も亢進している。Bevを投与し腫瘍が縮小すると、腫瘍微小環境は酸素化され、PD-1の発現が低下し、免疫抑制細胞も減少する。GBM幹細胞の増殖も抑制される環境となる。Bev耐性になると再び腫瘍微小環境は低酸素に戻り、GBM幹細胞が増殖しやすい環境となるものの、免疫チェックポイント分子や免疫抑制細胞に対するBevの抑制効果が持続していた。

MDSC、TAMやTregの増減が臨床経過に及ぼす効果については、一定の見解は得られていない。多くの報告では解析には末梢血が使用されているものの、VEGFR標的治療前後におけるTregの増減について腫瘍組織と末梢血を用いた解析を比較した報告では、腫瘍組織でTregの低下が認められたのに対し末梢血では有意差がなかったことから、腫瘍免疫学の原則からがんがみて担当細胞の動向は腫瘍局所で解析すべきであると述べている⁴⁰⁾。VEGFとVEGFRを標的にした作用機序の違いがTMEへ及ぼす影響を異にするのか、または腫瘍組織と末梢血の違い (図2)⁷⁾やサンプルを採取するタイミングが影響している可能性も考えられ、今後もデータの蓄積が必要である。

いずれにせよ抗VEGF/VEGFR治療は、免疫抑制に傾いたTMEを免疫賦活化状態にリプログラミングし、

がん免疫治療効果を改善するうえで重要な役割を果たしていると言える。

おわりに

現在、抗VEGF/VEGFR治療と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法の臨床試験が進行中である (NCT03024437, NCT02659384, NCT02873962, NCT02017717)^{42) 46)}。本治療戦略はGBMを含むがん治療の進歩に多いに貢献できると期待されるが、高用量の抗VEGF/VEGFR治療を長期に持続した場合、かえってTMEが低酸素状態になり、PD-L1の誘導やTAMのM2への誘導を介して免疫逃避を助長する可能性が指摘されている^{10) 25)}。それゆえ、治療薬の用量、治療期間、抗血管新生剤と免疫チェックポイント阻害

剤の投与順序など、至適スケジュールの検討が必要である。また抗血管新生治療と免疫治療によるTMEの変化を踏まえ、免疫機構を網羅的に解析し治療反応性・予後予測因子としてのバイオマーカーの探索も重要であり、免疫病態の解明と本治療に対する反応性や生命予後の予測や治療の層別化に有用となる。

抗VEGF/VEGFR治療も免疫チェックポイント阻害剤も免疫学的に“ブレーキをオフ”にする治療である。したがって腫瘍免疫治療効果を長期に持続させ、治療耐性を克服するためには、樹状細胞免疫治療、腫瘍ワクチン、CAR T細胞治療などの“アクセルをオン”にする治療の併用が必要となるだろう。

文献

- 1) Keck PJ, et al : Science, 246 : 1309-1312, 1989
- 2) Terme M, et al : Cancer Res, 73 : 539-549, 2013
- 3) Gabrilovich DI, et al : Nat Rev Immunol, 12 : 253-268, 2012
- 4) Gabrilovich DI, et al : Nat Med, 2 : 1096-1103, 1996
- 5) Voron T, et al : J Exp Med, 212 : 139-148, 2015
- 6) Motz GT, et al : Nat Med, 20 : 607-615, 2014
- 7) Kumar V, et al : Trends Immunol, 37 : 208-220, 2016
- 8) Tamura R, et al : Immunotherapy, 10 : 899-909, 2018
- 9) Zhu C, et al : Neuro Oncol, 19 : 1435-1446, 2017
- 10) Huang Y, et al : Cancer Res, 73 : 2943-2948, 2013
- 11) Quail DF & Joyce JA : Nat Med, 19 : 1423-1437, 2013
- 12) Kumar V & Gabrilovich DI : Immunology, 143 : 512-519, 2014
- 13) Castro BA, et al : Oncogene, 36 : 3749-3759, 2017
- 14) Facciabene A, et al : Nature, 475 : 226-230, 2011
- 15) Kusmartsev S, et al : J Immunol, 181 : 346-353, 2008
- 16) Raychaudhuri B, et al : Neuro Oncol, 13 : 591-599, 2011
- 17) Alban TJ, et al : JCI Insight, 3 : doi:10.1172/jci.insight.122264, 2018
- 18) Xue S, et al : Oncotarget, 8 : 49702-49712, 2017
- 19) Miyazaki T, et al : J Neurooncol, 133 : 277-285, 2017
- 20) Berghoff AS, et al : Neuro Oncol, 19 : 1460-1468, 2017
- 21) Noman MZ, et al : J Exp Med, 211 : 781-790, 2014
- 22) Barscum IB, et al : Cancer Res, 74 : 7185-7190, 2014
- 23) Jayaprakash P, et al : J Clin Invest, 128 : 5137-5149, 2018
- 24) Liang Y, et al : Diagn Pathol, 13 : 93, 2018
- 25) Jain RK : Science, 307 : 58-62, 2005
- 26) Tamura R, et al : Oncotarget, 7 : 52423-52435, 2016
- 27) Tamura R, et al : Cancer Sci, 110 : 499-508, 2019
- 28) Yamamoto Y, et al : Oncotarget, 8 : 103890-103899, 2017
- 29) Eriksson E, et al : J Transl Med, 14 : 282, 2016
- 30) Ghiringhelli F, et al : Cancer Immunol Immunother, 56 : 641-648, 2007
- 31) Batic KA, et al : Clin Cancer Res, 23 : 1898-1909, 2017
- 32) Mitchell DA, et al : Blood, 118 : 3003-3012, 2011
- 33) Sampson JH, et al : PLoS One, 7 : e31046, 2012
- 34) Fadul CE, et al : Neuro Oncol, 13 : 393-400, 2011
- 35) Adotevi O, et al : J Immunother, 33 : 991-998, 2010
- 36) Finke JH, et al : Clin Cancer Res, 14 : 6674-6682, 2008
- 37) Kalathil SG, et al : JCI Insight, 1 : doi:10.1172/jci.insight.86182, 2016
- 38) Liu XD, et al : Cancer Immunol Res, 3 : 1017-1029, 2015
- 39) Quillien V, et al : Cancer Immunol Immunother, 68 : 871-882, 2019
- 40) Tada Y, et al : J Immunother Cancer, 6 : 106, 2018
- 41) Thomas AA, et al : Cancer Immunol Immunother, 66 : 379-389, 2017

column

腫瘍血管に注目し続けた30年

私が腫瘍の血管新生の研究を志すきっかけとなったのは、学生時代にはじめて目にした神経膠芽腫の病理組織標本である。腎臓の糸球体に酷似した腫瘍血管網が壊死組織をとり囲んでいる所見にたいへん興味を覚えた。腫瘍細胞への血流供給が間にあわず細胞が死滅しているように思えたからである。以来、がん細胞に対する“兵糧攻め作戦”が新たながん治療の突破口になるのではないかと考えた。1989年のScienceの論文¹⁾や1992年のNatureの論文⁴⁷⁾は、神経膠芽腫の特徴的な画像所見がVEGF/VPF (vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor) に起因する裏付けであると直感した。さらに1996年のNature Medicineの論文⁴⁾が、抗血管新生治療と樹状細胞を基調とした免疫治療の併用療法の有用性を予感させてくれた。自分が従事していた2つの異なる分野の研究テーマを“integration”し、臨床の現場で具現化できるのではないかと胸を躍らせた。今回、本特集の執筆を拝命したことは、23年前に自分が創造していた壮大な夢からはじまった一連の歴史の流れのなかに新たな1ページが加わったこととなり、たいへん光栄に思う。

(田中俊英)

- 42) Wallin JJ, et al : Nat Commun, 7 : 12624, 2016
- 43) DeLay M, et al : Clin Cancer Res, 18 : 2930-2942, 2012
- 44) Du Four S, et al : Cancer Immunol Immunother, 65 : 727-740, 2016
- 45) Lu-Emerson C, et al : Neuro Oncol, 15 : 1079-1087, 2013
- 46) Omuro A, et al : Neuro Oncol, 20 : 674-686, 2018
- 47) Shweiki D, et al : Nature, 359 : 848-845, 1992

参考図書

「がんと免疫：がん免疫療法のメカニズム解明と臨床への展開」
(坂口志文, 西川博嘉/編), 南山堂, 2015

Profile

筆頭著者プロフィール

田中俊英：1991年東京慈恵会医科大学医学部卒業。'93年より同大学大学院。'94年から'97年までダナ・ファーマーがん研究所へ留学。腫瘍の血管新生、脳腫瘍に対する遺伝子治療・樹状細胞を用いた免疫治療に関する研究および腫瘍の血管新生のパイオニアであるJudah Folkman教授との共同研究に従事。帰国後臨床に戻り、2003年から東京慈恵会医科大学附属柏病院。'09年より講師・診療医長。血管新生を標的にしたがん治療にこだわる臨床・基礎研究を継続していきたい。



Book Information

実験医学別冊

完全版
ゲノム編集
実験スタンダード

CRISPR-Cas9の設計・作製と
各生物種でのプロトコルを徹底解説

編／山本 卓, 佐久間哲史

医学・生命科学・農林水産学での遺伝子操作に欠かせない実験技術を徹底解説。国内外で開発が続く各種CRISPR-Cas関連ツールの入手・作製法と、様々な生物種での詳細なプロトコルを網羅した決定版。

12月上旬発行予定

近刊



- ◆ 定価 (本体 6,800 円+税)
- ◆ フルカラー B5 判 約 380 頁
- ◆ ISBN978-4-7581-2244-3

発行 **羊土社**