

## がん免疫療法 - 苦難の時代、そして成功への道のり

(文責:血液・腫瘍内科 門脇 則光)

本来病原微生物を排除するためにある免疫系を自己のがん細胞に働かせようというがんの免疫療法は、100年以上の長きにわたり雌伏の時代が続いたが、ここにきてついにその有用性が認められ、cancer immunotherapy がサイエンス誌の”BREAKTHROUGH OF THE YEAR 2013”に選ばれるに至った。本稿では、がん免疫療法が苦難の時代から脱却するに至る過程を振り返るとともに、免疫療法がこれからのがん治療にどのように活かされるかを考えてみたい。

がん免疫療法の開発は、100年前のニューヨークの外科医 William Coley による非特異的な方法に始まる。彼は、がん患者が皮膚の連鎖球菌感染症である丹毒にかかるとがんが小さくなることにヒントを得て、連鎖球菌とセラチア菌の死菌をがん患者の腫瘍内または筋肉内に投与した。その結果、がんの種類によっては5年無病生存率が50%以上という驚異的な成績が得られた。この治療は Coley's toxin と呼ばれ、その後追試がなされたが、患者選択や治療スケジュールなどの問題からそれほど良好な成績が得られず、一方で化学療法や放射線療法が開発されて、免疫療法は下火になった。

そのあとサイトカイン療法などの非特異的療法、そして1991年のメラノーマ抗原 MAGE-A1 の同定に端を発したペプチドワクチンによるがん特異的免疫療法が開発され、さらに、T細胞を強力に刺激する樹状細胞の研究が1990年代から急速に進むにつれて樹状細胞ワクチンが開発された。また、腫瘍巣に浸潤するT細胞(この中に腫瘍反応性T細胞が多く含まれると想定される)を単離して大量に増幅し患者に戻す T細胞輸注療法がメラノーマに対して試みられた。これらの方法はいずれも安全で、一部の患者に抗腫瘍免疫反応と腫瘍縮小効果をもたらしたが、こうした免疫を高めようという方法の一点張りでは効果が限定的だった。

このような閉塞状況を打破したのが、「免疫抑制を抑制する」方法である。免疫系には、生体内の他のしくみと同様に、過剰な反応を防ぐ抑制機構が存在する。がん微小環境ではこうした免疫抑制が働いて、がんワクチンなどにより誘導された免疫反応が十分に働かないまま終息してしまう。このような免疫抑制を解除することの重要性が2000年代に強く認識されるようになり、これまでに2種類の抗体医薬として結実した。ひとつが、T細胞に抑制シグナルを入れる受容体 CTLA-4 に対する阻害抗体であり、もうひとつが、やはりT細胞に抑制シグナルを入れる受容体 PD-1 とそのリガンド PD-L1 に対する阻害抗体である。これらの経路をブロックするとT細胞にブレーキがかからなくなり、結果として抗腫瘍免疫反応が高まる。CTLA-4, PD-1 いずれも単独の阻害で有効だが、進行期メラノーマに対して両者の阻害を併用すると、65%もの患者で長期安定を含めた臨床効果が得られた。一方で、これらの分子の生理機能から推察できるように、副作用として過剰な免疫反応による腸炎、肝炎などの grade 3 以上の有害事象が53%に認められたが、ステロイドなどの免疫抑制剤で対処が可能だった。このように免疫抑制を解除する抗体のみで抗腫瘍効果が得られることから、少なからぬがん患者の体内には腫瘍を攻撃するT細胞が存在するが眠っており、それを揺り起こすだけで効果が得られると考えられる。このような効果は、メラノーマだけでなく肺

癌や腎癌といった他のがんでも見られている。いずれの抗体も、現在わが国で治験が進められている。

ここで特筆すべきは、このような成功の端緒になった PD-1 の発見は、1992 年に本庶佑教授の研究室でなされ、さらにこれが免疫抑制の重要な分子であることが同教室で解明されたことである。現在京大病院産婦人科で、進行期卵巣癌に対して抗 PD-1 抗体の臨床試験が行われている。当初 PD-1 が発見されたときには、ここに至る展開は全く考えも及ばなかったことであり、基礎研究が臨床応用に発展する道筋の妙味を感じずにはいられない。

もうひとつ、近年めざましい臨床効果を挙げている免疫療法は、単一抗原に特異的な遺伝子改変 T 細胞を輸注する方法である。これは、前述の腫瘍浸潤 T 細胞輸注療法の進化版であり、担がん患者で量的・質的に不足している抗腫瘍 T 細胞を体外で増やして輸注し、直接的にがんを攻撃する方法である。これには 2 種類あり、ひとつは腫瘍抗原に特異的な T 細胞受容体をコードする遺伝子を T 細胞に導入して増幅・輸注する方法、もうひとつは、腫瘍細胞上の膜抗原に対する抗体の抗原結合部位と T 細胞受容体細胞内ドメインのキメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor; CAR)をコードする遺伝子を T 細胞に導入して増幅・輸注する方法である。後者の CAR(カーと呼ばれる)の標的として B 細胞が発現する CD19 が選ばれ、B 細胞性白血病患者に CAR 導入 T 細胞が輸注され、著明な臨床効果が得られている。あまりによく効くため、腫瘍量が多いときは腫瘍崩壊症候群で重篤な状態になるほどである。この治療で正常の B 細胞もなくなるが、免疫グロブリンの補充で対処できている。このような細胞療法には従来大手製薬企業は手を出さなかったが、Novartis 社が抗 CD19 CAR T 細胞の臨床開発を進めるに至っている。

さらに興味深いことに、京大再生医科学研究所の河本 宏教授と iPS 細胞研究所の金子 新准教授が、腫瘍特異的 T 細胞から iPS 細胞を樹立しこれを T 細胞に分化させて、腫瘍特異的 T 細胞を高機能の状態で大量に得る方法を確立した。この「T-iPS 細胞」を使ったがん免疫療法の開発が京大で進められている。

ここで紹介した以外にも多くの手法や標的分子があり、きわめて多くのがん免疫療法の基礎・臨床研究が世界中で進められ、近年の有望な結果によりその動きは加速されている。

免疫療法をがん治療として確立するための今後の重要な課題として、以下の 4 つが挙げられる。

#### 1. 自然免疫の活性化

免疫反応は、抗原非特異的な自然免疫が樹状細胞を活性化し、これが抗原特異的な獲得免疫を活性化するというのが基本的な流れである。冒頭の Coley's toxin は菌体成分によって自然免疫を活性化する手法で、このような免疫賦活剤はアジュバントと呼ばれ、抗原特異的な T 細胞の活性を高めるうえで必須の役割を果たす。今後適切なアジュバントを最適のデリバリー方法で投与することが、がんワクチンの効果を高めるうえで重要となろう。

#### 2. 複数のがん免疫療法の併用

がんワクチン療法や T 細胞輸注療法のように抗腫瘍 T 細胞反応を高める「アクセルをふかす」方法と、免疫抑制を解除する「ブレーキをはずす」方法を併用することが免疫療法の効果を高めると考えられる。今後両者のさまざまな組み合わせのいずれが優れているかが試されるだろう。

### 3. 他のがん治療(手術、化学療法、放射線療法、分子標的療法)と免疫療法の併用

腫瘍量を減らしてからの方が免疫療法が効きやすい。したがって、手術で可視病変を切除した後、再発ハイリスク例に免疫療法を行うセッティングが有望である。また、化学療法や放射線療法は免疫抑制的に働くので免疫療法の効果を落とすと一般に考えられているが、一部の抗がん剤、また放射線がむしろ抗腫瘍免疫を高めることが基礎研究で示されている。さらに、分子標的薬の中にも免疫反応を高めるものがあることが知られている。したがって、免疫療法と他のがん治療のリーズナブルな併用が有望である。

### 4. 免疫療法の効果予測因子

がん免疫療法の開発において、これが非常に重要なテーマである。すべての患者に免疫療法が効くわけではなく、効く症例と効かない症例が明確に存在する。これを事前に予測し、免疫療法の効果が期待できる患者を選ぶことが重要である。これまで、腫瘍浸潤 T 細胞数などからなるスコア(Immunoscore)が TNM 分類より優れた予後予測因子であることが大腸癌で報告されている。現在国際的なタスクフォースが組織され、Immunoscore の確立を目指すとともに、これがさまざまながんの免疫療法の効果予測因子になることが期待されている。

歴史的にがん研究はがん細胞自体の性質を深く追究し、治療ももっぱらがん細胞自体に直接作用する薬剤が開発されてきたが、近年の研究によりがん微小環境も予後を決める重要な要因であり、治療標的となることが認識されている。前述の Immunoscore から、がんの免疫環境はまさにそのような要因の代表である。近年のめざましい研究成果から、今後免疫療法ががん治療において重要な位置を占めることは間違いない。一方で、がんにもさまざまな種類があり、また同じがん種でも患者間で heterogeneity があることから、免疫療法の効果が期待できる患者を見極める必要がある。また、さまざまな免疫療法の中でも、どのような方法が安全性、有効性、汎用性、コストの面から優れているかを検証する必要がある。さらに、免疫学、腫瘍学の基礎研究が進むにつれて、免疫療法も進化を続けるであろう。終わりのないがん治療の進歩の中で、免疫療法の役割が今後広がることが大いに期待できる。