

がん免疫療法の現状と将来展望

後藤重則 瀧本理修 神垣 隆

瀧田クリニック東京
順天堂大学健康総合科学先端研究機構次世代細胞・免疫治療学プロジェクト

要 旨

近年、免疫チェックポイント阻害薬（ICIs）の登場により、がん免疫療法是標準治療として確立したが、その奏効率は20～40%程度に留まり、さらなる治療戦略が求められている。本稿では、がん免疫応答の基礎として樹状細胞、T細胞、NK細胞、免疫チェックポイント、腫瘍微小環境について概説し、ICIsの作用機序と限界を解説した。さらに、樹状細胞ワクチン、アルファ・ベータT細胞療法、NK細胞療法、CAR-T細胞療法など各種免疫細胞療法の特徴、エビデンスおよびわが国での法制度について述べた。さらに、ICIsとの併用療法による治療効果の向上や、患者の免疫機能評価と腫瘍のゲノム解析に基づく個別化免疫療法の可能性を示した。患者ごとに免疫療法を含む最適ながん治療法を選択すること（cancer precision medicine）が、今後のがん治療の発展に重要である。

（ペインクリニック 2026；47：1113-23）

キーワード

免疫細胞療法、免疫チェックポイント阻害薬、cancer precision medicine

はじめに

近年、がん免疫療法是外科手術、放射線療法、抗がん剤（細胞毒性抗がん剤および分子標的薬）とともに標準化されたがん治療法として確立し、大きな注目を集めている。とりわけ2014年以降、免疫チェックポイント阻害薬（immune-checkpoint inhibitors：ICIs）が相次いで臨床導入され、従来の治療では予後不良であった進行がん患者においても、長期

寛解、長期生存が得られる症例が数多く報告されるようになった。

しかし、ICIsの効果も限定的であり、十分な治療効果が得られていない患者も少なくない。一方、がん免疫療法としては免疫細胞を利用する免疫細胞療法が古くから行われ、これまで発展してきた。免疫細胞療法は細胞治療であり、薬物治療と比べて、その有効性の証明が難しく、いわゆるエビデンスの不足が問題視されてきた。

本稿では、がん免疫療法の基礎から最新の

〈Review〉

Cancer immunotherapy：current status and future perspective

Shigenori Goto, et al

Seta Clinic Tokyo/Next Generation Cell and Immunotherapy, Advanced Research Institute for Health Science, Juntendo University

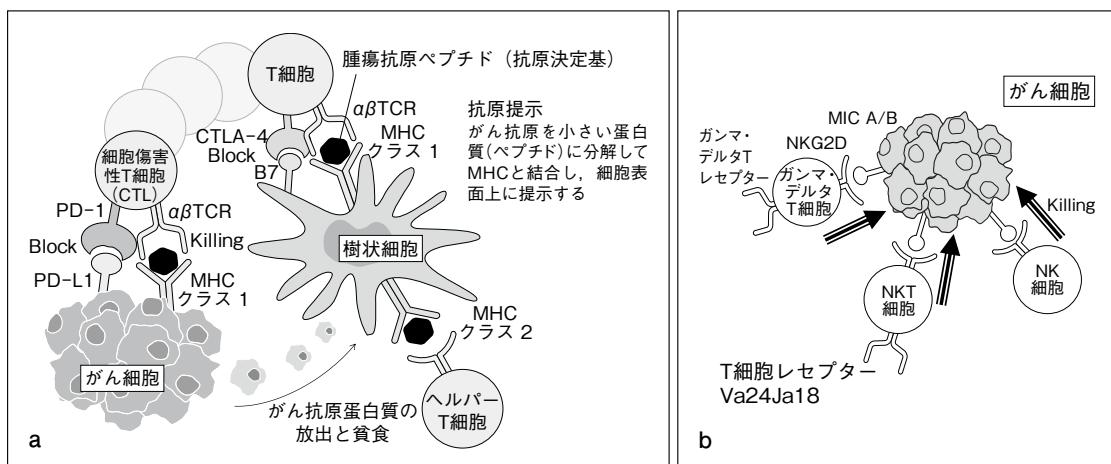


図1 がん細胞に対する免疫応答

a : 抗原特異的免疫応答 (獲得免疫応答)

b : 非特異的免疫応答 (自然免疫応答)

臨床応用までを概説する。

1. がん細胞に対する身体の免疫応答¹⁾——各種免疫細胞と免疫チェックポイント

免疫とは自己と自分のものでない「非自己」を見分け、非自己を標的として攻撃排除するしくみである。ウイルスや細菌などの感染症の原因となる病原体とともにがん細胞も標的となる。がん細胞はもともと、生まれつき体に存在していたものではなく、あるときに正常細胞から遺伝子変異により体内で発生してきた細胞であり、やはり非自己として標的に成り得る。免疫とは非自己を排除することにより、病気から身を守り、生物が健康な状態で生きていくために必要不可欠な働きといえる。

がん免疫応答において、最も重要な役割を担うのが樹状細胞、T細胞、NK細胞などである(図1)。樹状細胞は体内で最も強力な抗原提示細胞であり、がん細胞由来の蛋白質を取り込んで、蛋白質を分解、抗原となる部分

の9～15個のアミノ酸から成るペプチドを主要組織適合性複合体(major histocompatibility complex : MHC)と結合させ、細胞表面に掲げる。樹状細胞はリンパ節へ遊走し、その抗原の情報(MHCと結合した抗原決定基となるペプチド)をT細胞へ提示することで抗腫瘍免疫が開始される。これはその抗原に特異的な(その抗原のみを標的とする)免疫反応であり、獲得免疫に分類される。MHCクラス1分子と結合した抗原の提示を受けたCD8陽性T細胞は、細胞傷害性T細胞へと分化し、その抗原に特異的にがん細胞を殺傷する。またCD4陽性ヘルパーT細胞はMHCクラス2分子と結合した抗原の提示を受け、その抗原に特異的にサイトカインを産生して、免疫反応を促進する。

NK細胞は、事前の抗原認識なしで異常細胞を攻撃する。NK細胞が標的として結合するのはMHCと結合した抗原ではなく、MIC-A/Bなどに代表されるストレス蛋白質をリガンドとして結合する。NK細胞はMHCクラス1分子と結合するkiller inhibitory receptorを有し、MHCクラス1分子を発現したが

ん細胞に対しては殺傷が抑制される。一方、MHC クラス 1 分子の発現が低下したがん細胞においては T 細胞による抗原の認識が難しくなり、免疫応答が働きにくい。逆に NK 細胞は強い殺傷活性を示すことになる。このような抗原を標的としない免疫応答は自然免疫に分類される。さらに NKT 細胞やガンマ・デルタ T 細胞なども自然免疫応答による抗腫瘍免疫を担当する。なお、NKT 細胞は自然免疫応答としてがん細胞を殺傷する以外に、樹状細胞の成熟化や T 細胞の活性化などの作用を有し、自然免疫と獲得免疫をつなぐ橋渡し役としての機能も有している。

一方、がん細胞は生き残るためにさまざまな免疫逃避機構を獲得している。その代表的なものが免疫チェックポイント (immune-checkpoint) である。免疫チェックポイントは本来、免疫反応が過剰にならないよう制御する生理的機構である。自己免疫応答を防ぐためにも重要な役割を担っている。代表的な分子として PD-1 (programmed death-1)、PD-L1 (programmed death-ligand 1)、および CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) が知られている。がん細胞は PD-L1 を高発現することで T 細胞上の PD-1 と結合し、T 細胞の攻撃機能を抑制する。その結果、T 細胞は疲弊状態 (T-cell exhaustion) となり、十分な抗腫瘍活性を発揮できなくなる。

なお、腫瘍組織内には制御性 T 細胞 (Treg)、骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC)、M2 マクロファージなどの免疫抑制細胞が集積し、免疫応答をさらに弱める。このようながん免疫の複雑な相互作用は「腫瘍微小環境 (tumor microenvironment)」と呼ばれ、近年のがん免疫研究の中心的テーマとなっている。

2. がん免疫療法²⁾——免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) は、がん免疫療法の中心的治療法として近年急速に発展し、多くの悪性腫瘍において標準治療の一つとなっている。生体内では過剰な免疫反応による自己組織傷害を防ぐため、T 細胞の働きを抑制する「免疫チェックポイント」が存在する。多くのがん細胞は PD-L1 を発現し、T 細胞上の PD-1 と結合することで免疫監視機構から逃避している。ICIs はこれらの抑制シグナルを遮断することにより、患者自身の T 細胞の抗腫瘍活性を回復・増強し治療効果を発揮する。現在、臨床で広く使用されている薬剤には、抗 PD-1 抗体のニボルマブ、ペムブロリズマブ、抗 PD-L1 抗体のアテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、ならびに抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブがある。これらは世界に先駆けてわが国で最初に悪性黒色腫で承認を受け、その後、肺がん、胃がん、食道がん、肝細胞がん、尿路上皮がんなど多数のがん種に適応を有している。

ICIs の最大の特徴は、一部の患者において長期、持続的な治療効果が得られることである。従来治療では予後不良であった遠隔転移を伴う進行悪性黒色腫や進行非小細胞肺がんにおいても、長期間の腫瘍制御、治癒に近い状態が報告されている。一方で、ホジキンリンパ腫など一部の腫瘍を除いて、奏効率は一般に 20~40% 程度に留まる。その理由として、下記のことなどが挙げられている。

- ・腫瘍内に十分な T 細胞が存在しない
- ・がん抗原が少ない
- ・樹状細胞機能が低下している
- ・腫瘍微小環境が強い免疫抑制状態にある

すなわち、T細胞による抗腫瘍免疫機構に問題があり、作動せず十分に働いていない場合は、T細胞にかかったブレーキを解除しても効果はないことになる。治療効果の期待される予測因子として、T細胞免疫が働くことにより生じるPD-L1発現率の増加、T細胞免疫が増強される要因となる高い腫瘍遺伝子変異量（tumor mutational burden：TMB）、高頻度マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability high：MSI-H）、ミスマッチ修復機構欠損（mismatch repair deficiency：dMMR）などが挙げられている。

一方、免疫細胞療法は免疫細胞を体外で培養・活性化して体内へ戻す治療法であり、腫瘍内での免疫細胞によるがん細胞の殺傷を活発にすることが目的である。患者自身の自己細胞を使用する場合は、薬物療法とは異なり安全性が高く、抗がん剤、分子標的薬などの治療との併用も容易であるという特徴を有している。

また、ICIsに特有の副作用として免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAEs）がある。これは自己免疫反応に類似した病態であり、皮膚障害、甲状腺機能異常、下垂体炎、肺炎、大腸炎、肝障害など多臓器に発生し得る。重症例では生命を脅かすこともあり、早期診断とステロイドを中心とした適切な免疫抑制治療が重要である。

3. さまざまな細胞を使った個別化免疫細胞療法

がん免疫応答を担当するさまざまな細胞を体外で培養加工、活性化する技術が確立している。アルファ・ベータT細胞、ガンマ・デルタT細胞、NK細胞、NKT細胞、樹状細胞を使用した免疫細胞療法が行われている。これらの免疫細胞療法の中で遺伝子改変せ

ず、自己細胞を使用したものは副作用が乏しく、安全性にとっても優れている³⁾。

1) 樹状細胞ワクチン—共通抗原と新生抗原

樹状細胞は免疫反応の司令塔といわれている。がん細胞が発現する抗原をT細胞に提示することで、がんを抗原特異的に攻撃する免疫応答を誘導する。実際の治療では、患者の血液から単球を採取し、体外で樹状細胞へと分化・培養する。通常はleukapheresisにより大量の単球を採取する。分化、誘導した樹状細胞にMHCと結合した抗原を発現させる。抗原としては合成した抗原ペプチドや抗原をコードするmRNAなどを使用する。その樹状細胞をワクチンとして注射することにより、細胞傷害性T細胞が誘導され、抗原特異的にがん細胞を効率的に殺傷する。合成した抗原ペプチドとして、いわゆるオンコアンチゲン（共通抗原）とネオアンチゲン（新生抗原）が使われている。

共通抗原は主にがん化に関係したがん細胞に過剰発現している蛋白質分子で、免疫系に抗原として認識されることがわかっているものである。すなわち、がん患者の体内にその抗原特異的な細胞傷害性T細胞が誘導されている。これまでに数多くの抗原が同定されて、治療にも応用されてきた。共通抗原といっても、もちろん、どの患者のがん細胞も共通してもっているわけではなく、あくまでも一部である。治療に使う樹状細胞に発現させる抗原は、患者のがん細胞での発現がなければ、治療効果は望めない。がん細胞にどの抗原が発現しているかを特定することが必要である。多くのがん細胞に共通して発現しているといわれている抗原であっても、発現頻度は必ずしも高くないことが報告されている⁴⁾。

このようながん化という現象と関連するためにある頻度で共通して発現している共通抗原以外にも、がん細胞はがん化とは無関係に、偶発的に多くの非自己となる異常な蛋白質をつくっており、これらも抗原として細胞傷害性 T 細胞の標的となり得、新生抗原として注目されている。ゲノムの中で蛋白質に翻訳される主領域であるエキソンは約 5,000 万塩基の遺伝子情報から成っている。5,000 万の情報のうち、数百個の異常が見つかったとしても、数 10 万個に 1 つ (数 100 個/5,000 万個) ということになり、この異常がほかの患者とたまたま共通する可能性はほとんどない。新生抗原の解析には、腫瘍と正常細胞のすべての DNA の塩基配列を調べ (全エキソン解析)、比較し、がん細胞で認められる変異をすべて抽出し、さらにその遺伝子の RNA への転写効率を調べて新生抗原を予測する。新生抗原の中で免疫の標的として、細胞傷害性 T 細胞が誘導されやすい、優れた抗原をコンピュータ解析により *in silico* で選定する。最も優れたものから、いくつかの抗原を合成して、樹状細胞ワクチンに使用する。新生抗原の解析や抗原ペプチドの合成には最低でも 2 カ月以上を要することと、さらには全エキソン解析に多額な費用がかかることが難点である。

2) エフェクター細胞療法

がん細胞を直接、殺傷する T 細胞や NK 細胞などのさまざまな細胞治療が行われている。アルファ・ベータ T 細胞療法は末梢血の T 細胞を培養し増殖させる治療法であり、T 細胞の免疫機能が低下した患者に対してその回復が期待される。実際にかん患者の免疫機能を調査した報告⁵⁾によると、がん患者の T 細胞系は低下し、また、相対的に制御性 T 細胞などの抑制細胞の増強が観察されている

(図 2)。がん細胞の殺傷に直接働く T 細胞の作用が破綻している場合、理論的に樹状細胞ワクチンの効果も期待できず、もちろん ICIs の効果も望めない。筆者らは、アルファ・ベータ T 細胞療法にはこの免疫不全状態を解消する効果があることを報告してきた⁶⁾。ところで、アルファ・ベータ T 細胞療法の作用機序を 1980 年代から行われた LAK (lymphokine-activated killer) 細胞療法のような、投与した細胞ががん細胞を殺傷することによる腫瘍量の減少と誤解されていることがある。その効果を期待するには、きわめて大量の LAK 細胞のような活性化リンパ球と大量のインターロイキン 2 などのサイトカインの同時投与、また、大量のシクロホスファミドの前投与などが不可欠である。

アルファ・ベータ T 細胞療法は免疫細胞療法の中では最も基本的な治療法であり、CIK (cytokine-induced killer) 療法として、諸外国も含めて広く行われている。特に肝細胞がんの術後の補助療法として、有効性のエビデンスが蓄積され、一部の国々では細胞医薬品としての認可を受けて使用されている^{7,8)}。なお、投与された活性化リンパ球は多くのサイトカインを放出し、T 細胞の増加のみならず、好中球を含む骨髄細胞の増殖、活性化作用が生じ、抗がん剤との併用においては、骨髄抑制の緩和効果が理論的には考えられる。また、アルファ・ベータ T 細胞療法のような活性化自己リンパ球療法においてはがん患者の全身状態の回復、維持に貢献するといわれている。T 細胞系を主とした免疫不全状態の改善ががん患者、特に終末期で緩和ケアとなった全身状態の回復に働くか否かについては十分な検討がなされていない。筆者らが行った肺がんにおけるアルファ・ベータ T 細胞療法のコホート研究において、患者の performance status が死亡する直前まで良い

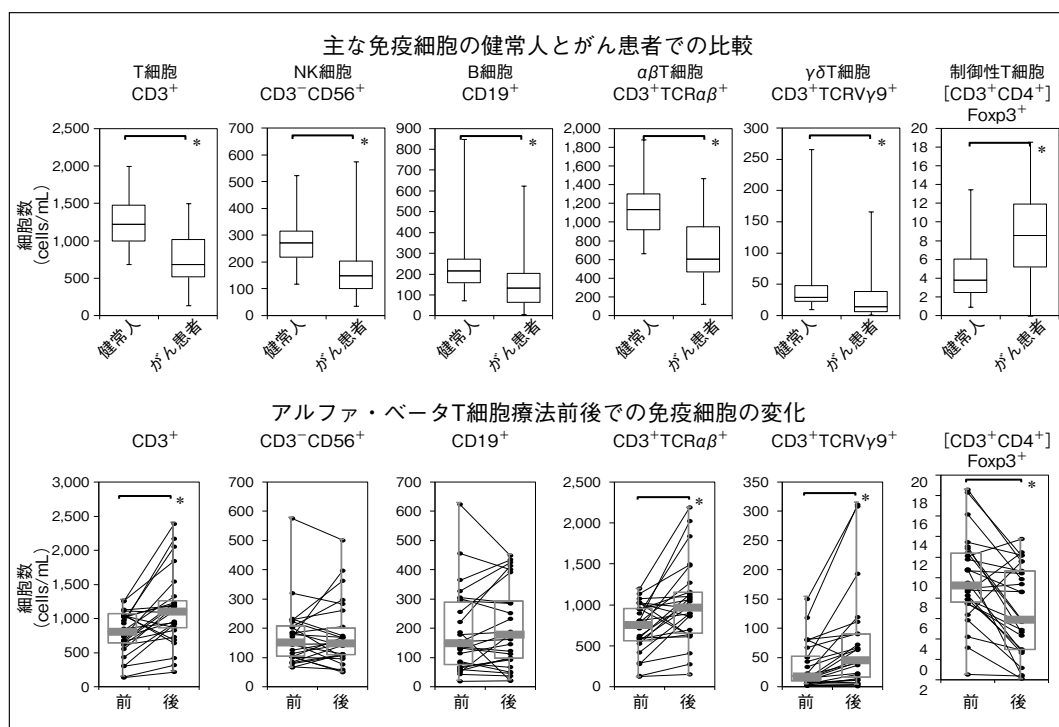


図2 がん患者における免疫機能の破綻とアルファ・ベータT細胞療法による回復（文献5より引用改変）

状態に保たれることを観察し、報告した⁹⁾。

なお、遺伝子改変したT細胞を使用した免疫細胞療法の開発が進んでいる。CAR-T細胞とはキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞(chimeric antigen receptor T-cell)の略称で、がん細胞のもつ表面分子に結合する抗体とT細胞を活性化するのに必要な細胞内の分子を融合した蛋白質をつくることができるように遺伝子を導入したT細胞である¹⁰⁾。

CD19を認識する抗体を発現するCAR-T細胞治療がB細胞性リンパ腫や白血病に対して行われている。B細胞性リンパ腫細胞の表面に発現するCD19にCAR-T細胞が強く結合し、活性化したT細胞がリンパ腫細胞を強力に殺傷することで効果を発揮する。しかし、このようなCD19に対する免疫応答は通常の生体内で生じているわけではない。CAR-T細胞治療は広義には免疫療法に含ま

れるが、免疫チェックポイント阻害薬のように患者本来の免疫応答を利用する治療とは異なり、免疫療法というよりは、T細胞を用いる細胞医薬と考えるべきであろう。すなわち、CAR-T療法より古くから行われていた、リツキシマブなどの抗体医薬の流れをくむものである。また、がん抗原を特異的に認識するT細胞受容体(T cell receptor: TCR)をT細胞に導入して再び患者に輸注するTCR-T療法が開発されている。がん抗原としては、共通抗原であるNY-ESO-1を認識するTCRを用いたTCR-T療法が臨床試験では有効性が示され、また新生抗原を標的としたTCR-T細胞療法の開発も進められており、有望な免疫細胞療法として注目されている¹¹⁾。

NK細胞療法では自然免疫の主役であるNK細胞を大量に培養し再投与する。また、NKT細胞療法やガンマ・デルタT細胞療法

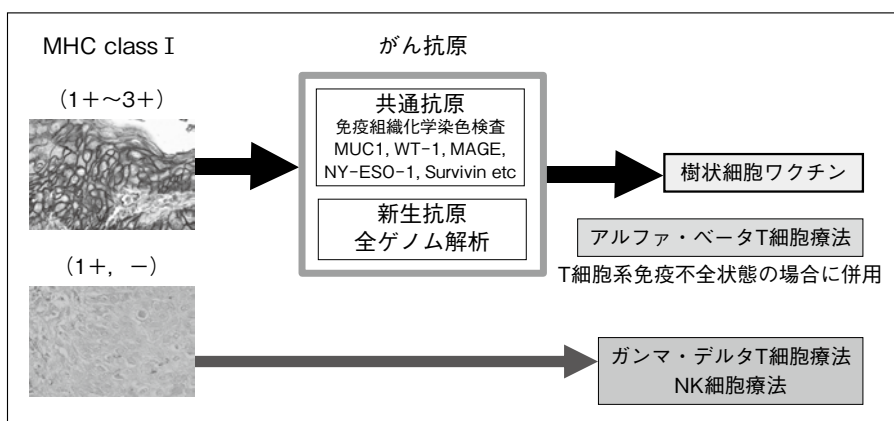


図3 自己がん組織検査による免疫細胞治療の選択

も注目されている^{12,13)}。これらは自己細胞を用いたもの以外に他家の細胞やiPS細胞を使った方法も試みられている。さまざまな細胞を使った免疫細胞療法が行われているが、重要なのは、どの細胞治療にも長所と短所が存在し、やはり、患者ごとに免疫状態やがん細胞の免疫学的特質を踏まえて治療法の選択をしていく、個別化した治療が必要と考える。筆者らの行ってきた治療法の選択を示す(図3)。

4. 免疫細胞療法のエビデンス、法制度

がんの全身療法である薬物療法と比較して免疫細胞療法は有効性のエビデンスが乏しいことが指摘されている。実際にわが国では悪性腫瘍を対象に広く行われているが、個々の免疫細胞療法は、その有効性に関して、医薬品承認で行われるような大規模な無作為化比較試験により証明がなされているわけではない。ケースシリーズや症例対照・コホート研究による有効性が多く報告されている^{9,14-18)}。ただし、大規模ではないが無作為化比較試験の報告も少なくはない。また、肺がんをはじめ

めとして複数の無作為化比較試験を検証して結論を導き出す、エビデンスレベルの高いメタ解析により有効性も少なからず報告されている¹⁹⁻²¹⁾。

免疫細胞療法を含む再生医療などの技術は従来の医薬品のモダリティとは異なっている。均一に大量生産される医薬品とは異なり、均質な細胞を安定的・継続的に培養することは困難であり、さらに、複雑な背景をもつ疾患に対して細胞は多岐にわたる作用機序を有しており、それらを明確にすることも難しい場合が多い。わが国では、細胞治療は薬事承認(薬機法に基づいた製造販売承認)に基づく治療ならびに「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」下で研究あるいは治療として提供される薬事未承認の医療技術として行われている。薬機法の中で再生医療等製品として開発される場合においても、不均一性という特性を考慮し、治験で安全性が確認されて、有効性が推定された品目に対して承認が与えられる条件および期限付き承認制度が創設されている。「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」は2014年に施行、2025年より改正法が施行され、その法制度の下で免疫細胞療法も自由診療として行われてい

る。この法律は再生医療などの迅速かつ安全な提供および普及の促進を図り、もって医療の質および保健衛生の向上に寄与することを目的としている。実際には、医療機関から提出された治療提供計画が、厚生労働大臣から認定を受けた認定再生医療等委員会により審査を受け、その意見を添えて再生医療等提供計画として政府に届け出るという流れで行われている。しかしながら、最近、十分なエビデンスもないまま、患者の期待を利用するような医療行為が行われている危惧が指摘されている。日本再生医療学会も再生医療の自由診療におけるエビデンス確立を強力に推進すべきと考え、安全性および有効性の「検証」を伴う「検証型診療」の考え方を提唱している²²⁾。

5. 免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用治療の試み

現在、ICIsの効果増強のためのさまざまな研究が進行している。既存の抗がん剤との併用あるいは放射線治療などの局所治療の併用の臨床試験が広く進められてきている²³⁾。現在では多くの抗がん剤との併用治療法が確立している。抗がん剤と免疫療法はその作用機構がまったく異なることから、併用した場合でも抗がん剤の副作用を高めてしまうことが少なく、併用を行いやすくしている。放射線治療は以前からアブスコパル効果として照射野以外の腫瘍の縮小が生じる全身的な効果の発現が報告され、その理由に関して免疫的な機序が想定されていた。放射線照射によって腫瘍細胞が破壊されると大量の腫瘍抗原が放出されることによる免疫応答の誘導が生じることになる。ICIsとの併用でこのアブスコパル効果がより発現しやすくなり、相乗効果が期待されている。また、ICIs同士、CTLA-4

阻害薬とPD-1阻害薬の併用、さらに、共刺激分子を刺激する免疫賦活剤などのほかの免疫療法との併用などが行われている。ICIsの効果が出ない理由として、T細胞による抗腫瘍免疫機構に問題があるのであれば、T細胞免疫を作動させる免疫療法の併用は理にかなっているといえる。筆者らはICIsと免疫細胞療法の併用の臨床研究を2017年から試みている。フェーズ1として安全性の評価としてニボルマブと免疫細胞療法の併用を10症例で開始した(UMIN000028756:免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害剤併用の安全性に関する探索的研究)。免疫チェックポイント阻害薬によるirAEsの増強のリスクから、ニボルマブの量を0.5 mg/kgときわめて低用量に設定した。10症例において重症な有害事象の発生はなく、安全に施行できた。また、一部の症例では腫瘍の寛解を観察できた²⁴⁾。引き続き、低用量のニボルマブと免疫細胞療法の有効性の検討を行っている[jRCTc031190101:免疫細胞療法(アルファ・ベータT)と免疫チェックポイント阻害薬併用の有効性に関する探索的臨床研究]。なお、免疫チェックポイント阻害薬は低用量であっても、ある程度の効果が見込まれることも報告されている²⁵⁾。したがって、低用量のニボルマブと免疫細胞療法の併用での著効例において、低用量のニボルマブ単独でも著効した可能性は否定できない。筆者らは免疫チェックポイント阻害薬では無効であったが、その後、免疫細胞療法単独治療により著効した症例を経験し、報告した²⁶⁾。本症例では、免疫細胞療法を行った時点でも低用量のニボルマブが体内に残存しており、低用量のニボルマブと免疫細胞療法の併用療法と同様の治療になっていたと考えている。現在、免疫チェックポイント阻害薬が無効で治療が終了となった症例を対象として、アルファ・

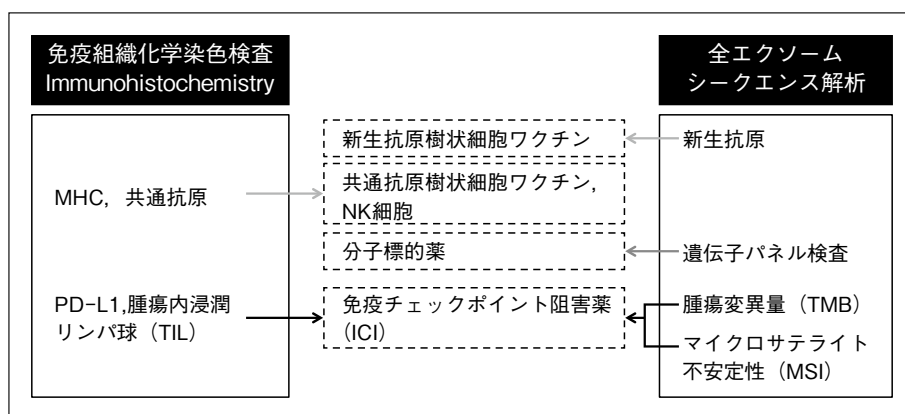


図4 免疫療法を柱とした cancer precision medicine
検査方法, 検査項目, その検査から個別に選択され, 適応される治療法を示す。

ベータ T 細胞療法の効果を調べる臨床研究を実施している²⁷⁾(jRCTc030220287: 免疫チェックポイント阻害薬不応例に対するアルファ・ベータ T 細胞療法の忍容性をみる試験)。直腸がんの臨床研究において, アルファ・ベータ T 細胞療法により腫瘍局所のリンパ球浸潤が増加し, いわゆる cold tumor を hot tumor へ向かわせて, ICIs の効果を増強することも示唆されている²⁸⁾。なお, 樹状細胞ワクチンと ICIs の併用の臨床研究においても併用治療は tolerable であり, 持続的な臨床効果が期待されることが報告されている²⁹⁾。

おわりに—がん免疫療法と cancer precision medicine

患者の免疫機能の解析と腫瘍細胞の解析から, 個別化した免疫細胞療法について述べた。がん治療においては, がん細胞の遺伝子を次世代シーケンサーで解析し, がんの原因となる遺伝子変異を見つけ, その遺伝子変異に応じた分子標的薬を中心とした治療を行う cancer precision medicine が提唱されている³⁰⁾。筆者らは全エクソームを解析し, その情

報から分子標的薬, ICIs, 免疫細胞療法を個別に選択し, 治療に応用する究極の個別化医療を目指している (図4)。

腫瘍の特徴を, 免疫組織化学染色検査および全エクソーム解析によって詳細に調べる。免疫組織化学染色検査による MHC 分子の発現検査と腫瘍抗原の同定は樹状細胞ワクチン, NK 細胞療法, ガンマ・デルタ T 細胞療法などの治療法を選択するために用いる。また, PD-L1 の発現とリンパ球の強い腫瘍内浸潤は, ICIs への反応を予測するバイオマーカーとなる。全エクソーム解析は, 腫瘍の遺伝子変異を網羅的に検出する。その結果, 同定された新生抗原は, 新生抗原樹状細胞ワクチンの抗原として用いる。がん関連遺伝子の変異は, 分子標的薬の選択に使用される。腫瘍変異量が高いこととマイクロサテライト不安定性が高い場合は, ICIs の効果が期待される。フローサイトメトリーによる患者の免疫細胞の解析により T 細胞系の免疫不全が存在する場合は, アルファ・ベータ T 細胞療法などによる免疫不全の解消が免疫療法の効果を得るために必要となる。cancer precision medicine は, がん免疫療法においても非常に重要であり, 将来のがん治療の基盤となると考え

られている。

将来的には遺伝子解析，免疫機能解析，AIによる予測モデルを統合し，患者ごとに最適な免疫療法プログラムを設計する時代が到来するであろう。

文 献

- 1) Jhunjhunwala S, Hammer C, Delamarre L : Antigen presentation in cancer : insights into tumour immunogenicity and immune evasion. *Nat Rev Cancer* 2021 ; 21 : 298-312
- 2) Marei HE, Hasan A, Pozzoli G, et al : Cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) : potential, mechanisms of resistance, and strategies for reinvigorating T cell responsiveness when resistance is acquired. *Cancer Cell Int* 2023 ; 23 : 64
- 3) Takimoto R, Kamigaki T, Ito H, et al : Safety evaluation of immune-cell therapy for malignant tumor in the Cancer Immune-cell Therapy Evaluation Group (CITEG). *Cytotherapy* 2023 ; 25 : 1229-35
- 4) Naitoh K, Kamigaki T, Matsuda E, et al : Immunohistochemical analysis of WT1 antigen expression in various solid cancer cells. *Anticancer Res* 2016 ; 36 : 3715-24
- 5) Noguchi A, Kaneko T, Naitoh K, et al : Impaired and imbalanced cellular immunological status assessed in advanced cancer patients and restoration of the T cell immune status by adoptive T-cell immunotherapy. *Int Immunopharmacol* 2014 ; 18 : 90-7
- 6) Kamigaki T, Ibe H, Okada S, et al : Improvement of impaired immunological status of patients with various types of advanced cancers by autologous immune cell therapy. *Anticancer Res* 2015 ; 35 : 4535-43
- 7) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomised trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 802-07
- 8) Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al : Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 1383-91.e6
- 9) Iwai K, Soejima K, Kudoh S, et al : Extended survival observed in adoptive activated T lymphocyte immunotherapy for advanced lung cancer : results of a multicenter historical cohort study. *Cancer Immunol Immunother* 2012 ; 61 : 1781-90
- 10) Patel KK, Tariveranmoshabad M, Kadu S, et al : From concept to cure : the evolution of CAR-T cell therapy *Mol Ther* 2025 ; 33 : 2123-40
- 11) Baulu E, Gardet C, Chuvin N, et al : TCR-engineered T cell therapy in solid tumors : state of the art and perspectives. *Sci Adv* 2023 ; 9 : eadf3700
- 12) Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al : A phase I study of adoptive immunotherapy for recurrent non-small-cell lung cancer patients with autologous gammadelta T cells. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 ; 37 : 1191-7
- 13) Takimoto R, Miyashita T, Mizukoshi E, et al : Identification of prognostic factors for $\gamma\delta$ T cell immunotherapy in patients with solid tumor. *Cytotherapy* 2020 ; 22 : 329-36
- 14) Kumai T, Mizukoshi E, Hashiba T, et al : Effect of adoptive T-cell immunotherapy on immunological parameters and prognosis in patients with advanced pancreatic cancer. *Cytotherapy* 2021 ; 23 : 137-45
- 15) Yamada T, Yoshida Y, Maeda T, et al : Changes in immunological status in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemoimmunotherapy. *Anticancer Res* 2020 ; 40 : 4763-71
- 16) Goto S, Terao Y, Kamigaki T, et al : Adoptive immune-cell therapy for the treatment of neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer Res* 2020 ; 40 : 4741-8
- 17) Kida A, Mizukoshi E, Kitahara M, et al : Effects of adoptive T-cell immunotherapy on immune cell profiles and prognosis of patients with unresectable or recurrent cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 2024 ; 154 : 738-47
- 18) Abe Y, Muto M, Nieda M, et al : Clinical and immunological evaluation of zoledronate-activated Vgamma9gammadelta T-cell-based immunotherapy for patients with multiple myeloma. *Exp Hematol* 2009 ; 37 : 956-68
- 19) Hirbod-Mobarakeh A, Gordan HA, Zahiri Z, et al : Specific immunotherapy in renal cancer : a systematic review. *Ther Adv Urol* 2017 ; 9 : 45-58
- 20) Mu Y, Zhou CH, Chen SF, et al : Effectiveness and safety of chemotherapy combined with cytokine-induced killer cell/dendritic cell-cytokine-induced killer cell therapy for treatment of gastric cancer in China : a systematic

- review and meta-analysis. *Cytotherapy* 2016 ; 18, 1162-77
- 21) Dammeijer F, Lievense LA, Veerman GD, et al : Efficacy of tumor vaccines and cellular immunotherapies in non-small-cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 3204-12
 - 22) 中村雅也 : YOKOHAMA 宣言 2025. *再生医療* 2025 ; 24 : 129
 - 23) Butterfield LH, Najjar YG : Immunotherapy combination approaches : mechanisms, biomarkers and clinical observations. *Nat Rev Immunol* 2024 ; 24 : 399-416
 - 24) Takimoto R, Kamigaki T, Gotoda T, et al : Esophageal cancer responsive to the combination of immune cell therapy and low-dose nivolumab : two case reports. *J Med Case Rep* 2021 ; 15 : 191
 - 25) Patil VM, Noronha V, Menon N, et al : Low-dose immunotherapy in head and neck cancer : a randomized study. *J Clin Oncol* 2023 ; 41 : 222-32
 - 26) 瀧本理修, 神垣 隆, 岡田佐知子, 他 : 免疫チェックポイント阻害剤および抗癌剤治療が無効であった腎盂癌に対して免疫細胞療法が著効した 1 例. *癌と化学療法* 2025 ; 52 : 423-6
 - 27) Takimoto R, Kamigaki T, Okada S, et al : Clinical evaluation of immune cell therapy in esophageal cancer resistant to immunochemotherapy. *Anticancer Res* 2025 ; 45 : 3553-9
 - 28) Okazawa Y, Kamigaki T, Sugimoto K, et al : A pilot study on the safety and efficacy of neoadjuvant chemo-adoptive immunotherapy for locally advanced rectal cancer. *Oncol Lett* 2024 ; 27 : 101-9
 - 29) Wilgenhof S, Corthals J, Heirman C, et al : Phase II study of autologous monocyte-derived mRNA electroporated dendritic cells (TriMixDC-MEL) plus Ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2016 ; 34, 1330-8
 - 30) Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M, et al : Review of precision cancer medicine : evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev* 2020 ; 86 : 102019

*

*

*