

がん免疫サイクルから見た個別化免疫療法と Cancer Precision Medicine

—がんの自由診療は真に患者さんのためになる医療として発展させなければならぬ

後藤重則 医療法人社団 混志会 理事長
瀬田クリニック 東京 院長



どの分子が関与し、攻撃が遮断 (Block) される。その結果、がんは増大してしまう (図1-A)。

様々な細胞を使った個別化免疫細胞治療

がん細胞への免疫応答を担う細胞のほとんどは体外で強化し、増殖させる技術が確立しており、加工した免疫細胞を使った細胞治療が行われている。免疫細胞はがん細胞の特徴によって役割分担をしており、どの免疫細胞がより効果的に働くかは患者さんのがん細胞の状態により異なる。私たちは、患者さんのがん細胞の特徴および遺伝子変異を調べ、また、免疫機能を評価して治療戦略を立てる個別化医療を10年以上前から実践してきた (図2)。

**がん細胞に対する身体
の免疫応答**

この数十年でがんに対して免疫が働くしくみが明らかになった。がん細胞は、正常細胞が遺伝子変異を起こしてがん化する。この遺伝子変異により作られるタンパクは、その細胞ががん細胞であることを示す目印 (抗原) となる。免疫細胞の一つであるT細胞は、その抗原をもつ細胞をがん細胞と認識して殺傷する (図1-A)。こ

の一連の流れには様々な免疫細胞が関与している。樹状細胞は、がん細胞を体内に取り込み、抗原をT細胞へ教えて攻撃命令を発する。キラーT細胞は直接がん細胞を攻撃する兵隊の役割をもつ。ヘルパーT細胞はキラーT細胞の働きをヘルプ (促進) する。

一方、NK細胞、NKT細胞、特殊なT細胞であるガンマ・デルタT細胞は、がんを抗原で区別するのではなく体内で発生した「異常な細胞」であると認識して攻撃

を仕掛ける (図1-B)。前者は獲得免疫、後者は自然免疫と呼ぶが、これらの細胞群は単にがん細胞を殺傷するだけでなく、インターフェロニンなどのサイトカインの分泌を介してお互いに連携し、また、役割分担している。ところが、がん細胞はこれらの免疫応答に対して応戦し、攻撃から逃れようとする。免疫細胞の働きが活発になってくると、がん細胞の周辺では免疫チェックポイントと呼ばれるPD-1やCTLA4な

たとえば、がん細胞は一人ひとり遺伝子変異のパターンが異なり、T細胞が認識する抗原の種類、発現状況も変わってくる。それを診断することで、樹状細胞ワクチンで使用する適切な抗原の選択が可能となる。また、抗原を発現しない、がん化の過程でMHCを作らなくなったがん細胞はT細胞が認識することが難しくなり、その

免疫チェックポイント 阻害薬によるがん免疫 療法のブレークスルー

オプジーボなどの免疫チェック

場合はNK細胞などが攻撃の主役となる。また、がん患者さんにおいては、体内のT細胞数が著しく減少している場合も少なくない。その場合は樹状細胞ワクチンをいくら行っても実際にがん細胞を殺傷するT細胞がいなくては効果が望めない。アルファ・ベータT細胞療法で体内のT細胞を増やしておくことが肝要となる。

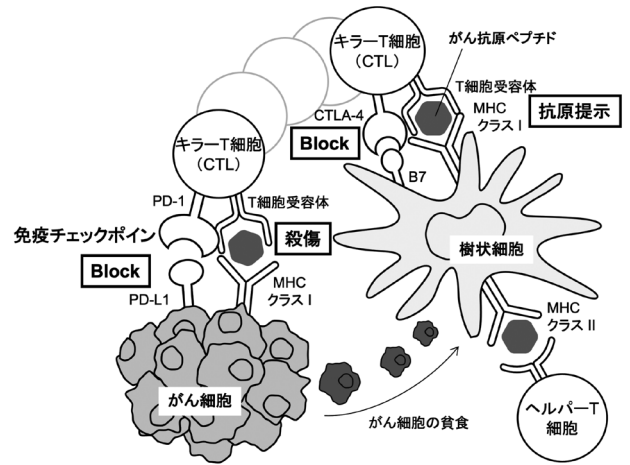


図 1-A がん細胞に対する獲得 (抗原特異的) 免疫応答

ポイント阻害薬は、先述したがん細胞が免疫から逃れようとして発現する免疫チェックポイント分子の働きを止める治療である。免疫チェックポイント阻害薬の登場はがん免疫療法の大きな発展につながっただけでなく、がん治療そのもののブレークスルーとなった。すなわち、それまでがんの全身療法を中心であった化学療法剤が、免疫チェックポイント阻害薬に置き換わろうとしている。しかしながら、この免疫チェックポイント阻害薬の効果もまだ十分であるとは言い難い。免疫チェックポ

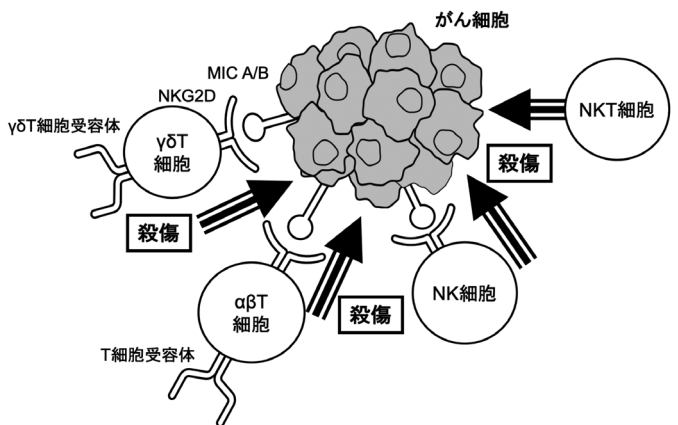
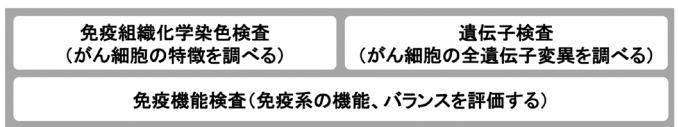


図 1-B がん細胞に対する自然 (非特異的) 免疫応答

イント阻害薬が効果を発揮するには、体内で十分な免疫応答が生じる機能が備わっていない。樹状細胞による抗原提示からT細胞によるがん細胞の殺傷に至る全身的な過程は「免疫サイクル」として理解されている。すなわち、がん細胞を十分に攻撃するには、図1で示した免疫細胞が正常な状態であり、免疫サイクルが体内で順調に回っている必要がある。そのためには免疫チェックポイント阻害薬による治療に加えて、アルファ・ベータT細胞療法や樹状細胞ワクチンにより体内の



免疫環境を整えておくことも肝要であろう (図3)。

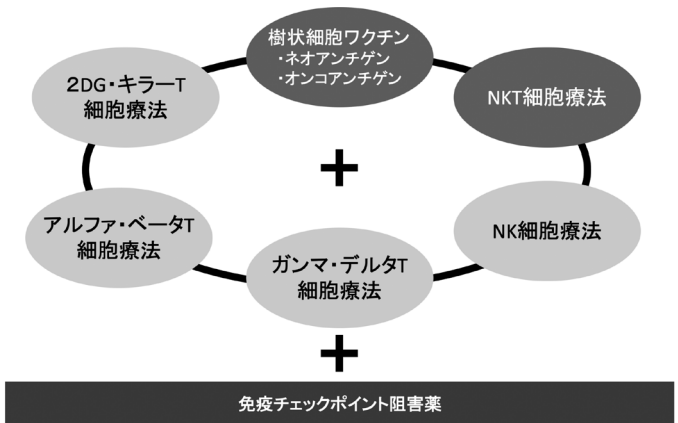


図2 個別化された免疫細胞治療

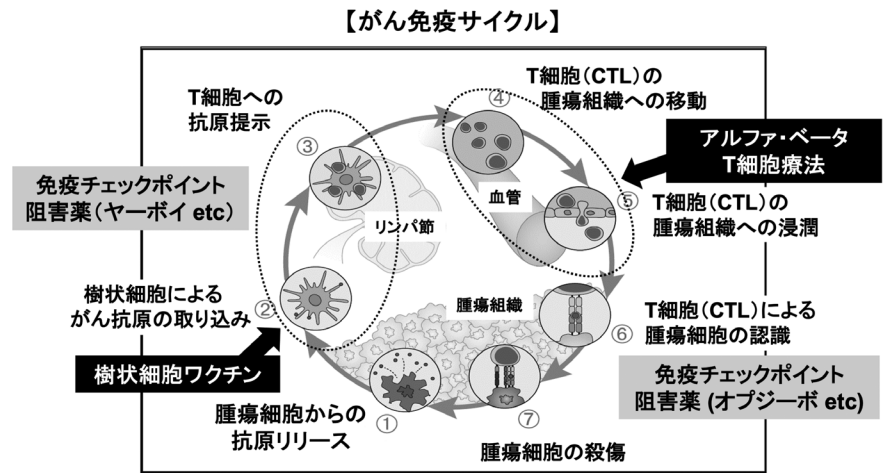
免疫細胞治療と免疫 チェックポイント阻害薬 の併用治療の試み

私たちは免疫細胞治療と免疫チェックポイント阻害薬との併用治療について、2017年から安全性に関する研究 (UMIN000028756) を開始し、アルファ・ベータT細胞療法とごく低容量 (0.3 mg/kg、通常量の約1/15) のオプジーボの併用

治療を10例に行った。その結果、重篤な副作用の発生はなく、また、有効例も認め、食道がん2名について医学論文で報告した。現在は有効性に関する研究が続けている (JRCT031190101)。

論文で報告した食道がんの1例について概要を紹介する (図4)。

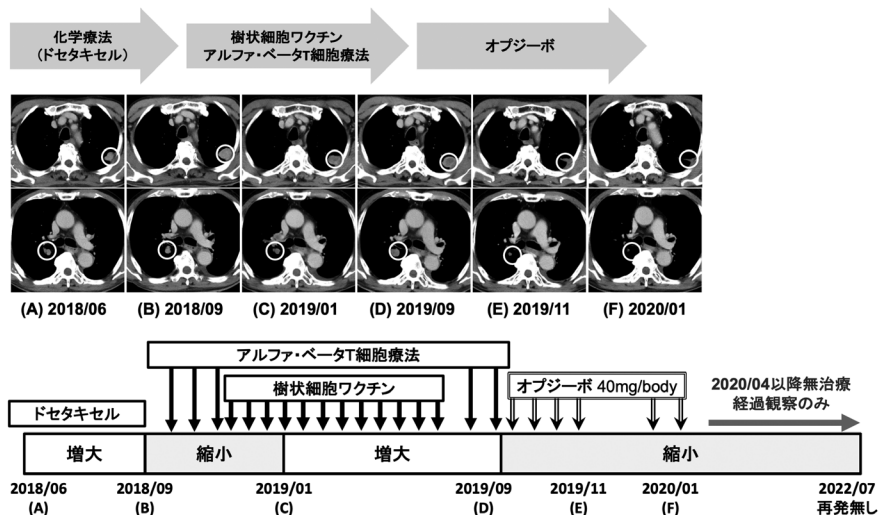
70歳の男性で嚥下障害があり、多発性のリンパ節転移した食道が



Immunity 39, 1-10 (2013)

図3 がん免疫サイクルと免疫療法

んが見つかって4期の診断を受けた。放射線と化学療法 (FP) により寛解が得られていたが、半年後には肺、リンパ節に転移、再発した。セカンドラインの化学療法 (DTX) を受けたが、がんは進行し、これ以上の保険治療がなく当院を受診した。当院でアルファ・ベータT細胞療法と樹状細胞ワクチン併用による4カ月の治療によ



J Med Case Report 15, 191 (2021)

図4 免疫細胞治療と低容量オプジーボが著効した食道がん、再発(肺転移、脳転移)例

り肺転移はいったん、縮小した。しかし、その8カ月後には再び増大してきた。その後、低容量のオプジーボを投与すると、肺転移は縮小、CTにてほとんど消失した。2020年4月以降はすべての治療を受けていないが、2022年7月時点でがんの再発は認めていない。

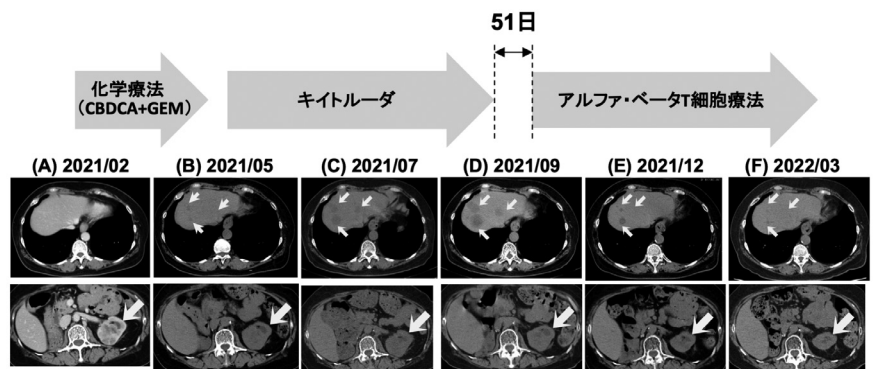


図5 キイトルーダ無効後に免疫細胞治療により寛解した腎盂がん肝転移症例

免疫チェックポイント阻害薬が無効例での免疫細胞治療の可能性

最近、さらに興味あるケースを経験した (図5)。肝臓転移のある腎盂がんの70歳の女性、化学療法 (CBDCA+GEM) を受けたが効果がなく、その後、4カ月間のキイトルーダによる治療でも肝

後藤重則(ごとう・しげのり)

1981年 新潟大学医学部卒業。1981年～1991年新潟大学医学部、県立がんセンター新潟病院などで勤務。1991年～1995年帝京大学生物工学研究センター講師、帝京大学医学部講師。1999年 瀬田クリニック(現瀬田クリニック東京)、2005年 医療法人社団混志会理事長(現任)。2017年 順天堂大学大学院医学研究科 次世代細胞・免疫治療学講座客員教授。2022年 順天堂大学健康総合科学先端研究機構客員教授(現任)。

転移は増大した。これ以上の保険治療がなく当院を受診し、免疫機能検査でT細胞が減少していることが確認されたためアルファ・ベータT細胞療法を開始した。このとき、最終のキイトルーダの注射から51日が経過していた。2カ月間のアルファ・ベータT細胞療法後、がんは縮小し、その3カ月後の検査でもさらに縮小していることが確認された。

このケースでは、単に化学療法やキイトルーダが無効なケースにアルファ・ベータT細胞療法が著効したと考えることもできるが、低容量の免疫チェックポイント阻害薬と免疫細胞治療の併用によりがんが縮小したと考えることもできる。キイトルーダの半減期(血中濃度が半分減少するまでの時間)は27日と非常に長く、240mgのキイトルーダ投与51日後では、1/4以上、つまり60mg投与に匹敵するキイトルーダが体内に残っているということになる。すなわち、私たちが経験した低容量の免疫チェックポイント阻害薬併用の免疫細胞治療と同様の治療法になっていた可能性がある。このケースのように、免疫チェックポイント阻害薬が無効で中止となっ

た後でも、免疫細胞治療を行うことで効果が得られるならば、患者さんにとって大きな福音となる。

以上のように、通常量に比較して極めて少ない量の免疫チェックポイント阻害薬と免疫細胞治療の併用において、副作用なく有効なケースがあることがわかり、さらに研究を進めている。現在、免疫チェックポイント阻害薬が無効であった患者さんに対してのアルファ・ベータT細胞療法の臨床研究(JRCTc030220287)を行っており、以下の条件を満たす患者さんを募集している。

・3カ月以上の免疫チェックポイント阻害薬の治療後であり、標準治療が終了している、または終了予定の方

・免疫チェックポイント阻害薬の最終投与日から100日以内

・本研究の参加について、主治医の了承が得られている方

この研究に参加いただいた患者さんのアルファ・ベータT細胞療法6回の治療費および免疫学的検査費用など、瀬田クリニック東京で要する費用はすべて無償である。

※詳しくは電話でお問い合わせ

ください。

私たちの目指す Cancer Precision Medicine

がん細胞は様々な遺伝子の異常(変異)を有している。がん遺伝子パネル検査は、がんの発生に関わる数百の「がん関連遺伝子」の変異を一度に調べる検査である。遺伝子変異が見つかり、その遺伝子変異に対して効果が期待できる薬がある場合には、その薬の使用を検討する。このようながんゲノム医療が目ざされている。

一方、免疫療法においてはがん関連遺伝子だけでなく、偶発的に生じているどの遺伝子変異も免疫応答の標的になる可能性がある。そのため、一部ではなく、すべてのゲノム(エキソーム)を検査して、遺伝子変異から生じる抗原の中でもっとも免疫の標的となりやすいものを選択し、それを合成して治療に供するネオアンチゲン治療が行われている。私たちも2020年よりネオアンチゲン樹状細胞ワクチンを開始している。今後のがん治療は胃がん、肺がんなどの臓器別に治療法を決める

のではなく、個々の患者さんがん細胞の性質をタンパクあるいはゲノム(遺伝子)レベルで解析し、治療法を選択していくことが肝要となるであろう。私たちも免疫療法を含めた Cancer Precision Medicineを目指している。

最後に

自由診療によるがんの免疫細胞治療は再生医療等安全性確保法の下で医療として行われている。細胞加工を企業に委託する場合もあるが、すべては医師の指示の下で行われる。実際のがん治療の現場は待ったなしの真剣勝負である。自由診療という性格上、そこには高度な倫理観と正確な情報公開が必須である。治療は期待したように効かないこともある。その場合もその後の治療あるいは必要なケアについても医療者は責任を持つてあたらなければならぬ。この現場を十分に理解しない企業などから、誤解を招く情報が発信されることもある。医療機関は責任を持って、それを是正しなければならぬ。がんの自由診療は真に患者さんのためになる医療として発