Feature

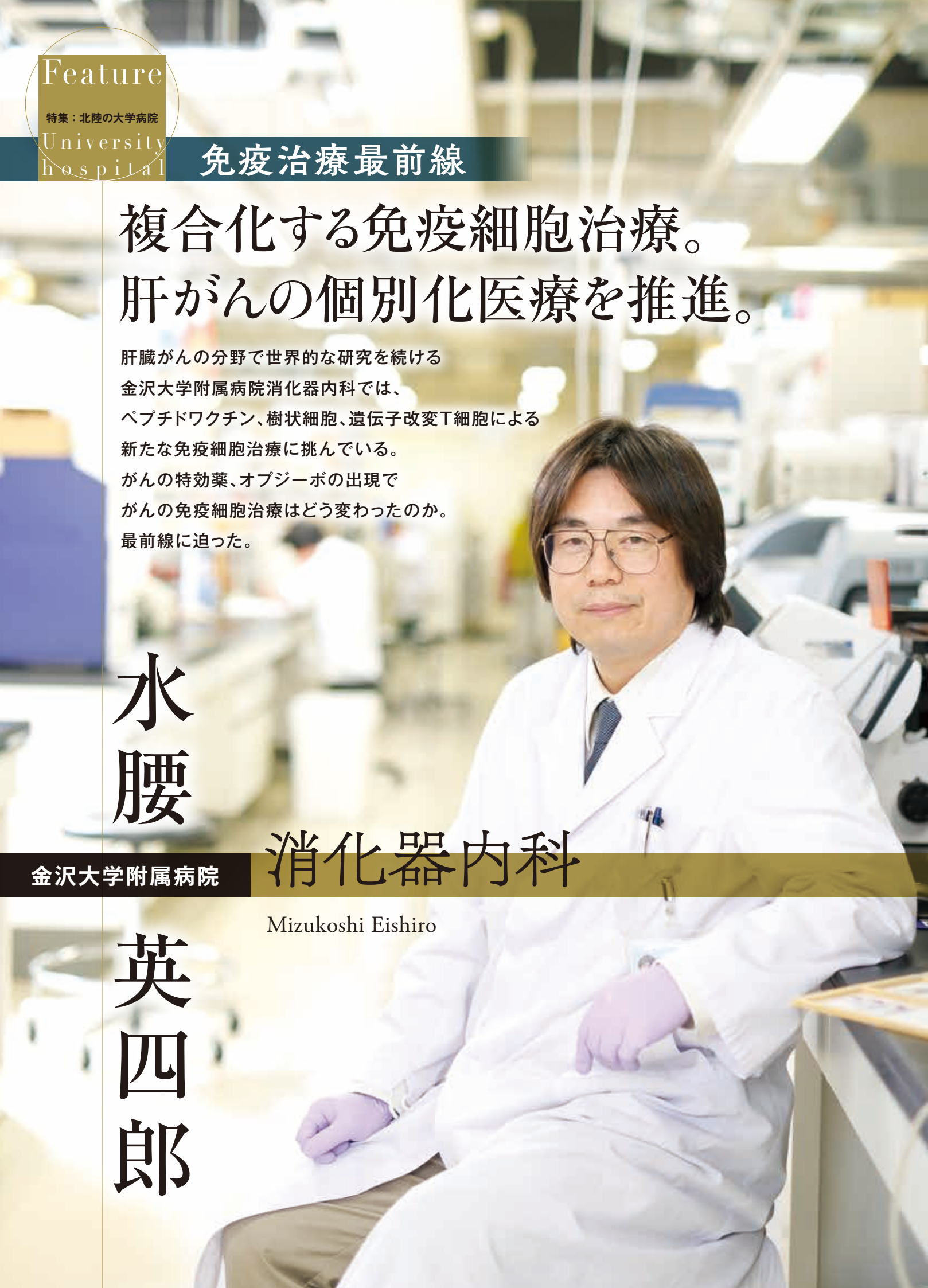
特集：北陸の大学病院

University hospital

免疫治療最前線

複合化する免疫細胞治療。肝がんの個別化医療を推進。

肝臓がんの分野で世界的な研究を続ける
金沢大学附属病院消化器内科では、
ペプチドワクチン、樹状細胞、遺伝子改変T細胞による
新たな免疫細胞治療に挑んでいる。
がんの特効薬、オプジーボの出現で
がんの免疫細胞治療はどう変わったのか。
最前線に迫った。



水腰 英四郎

金沢大学附属病院 消化器内科

Mizukoshi Eishiro

免疫治療最前線

金沢大学附属病院　消化器内科

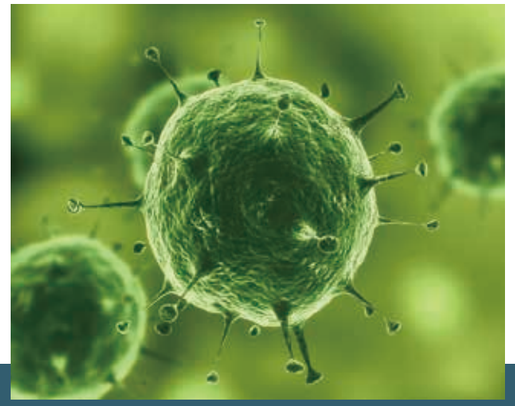
免疫のアクセルとブレーキ

がんの免疫治療が、ここ数年大きく進化を遂げている。なかでも2018年にノーベル医学生理学賞を受賞した本庶佑教授が開発した、免疫チェックポイント阻害薬「オプジーボ（商品名）」の登場は、免疫細胞治療の考え方を大きく変えた。

2014年の発売以来、オプジーボは悪性黒色腫にはじまり、切除不能な進行・再発性の非小細胞肺がん、同じく転移性の腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、最近では進行・再発性の胃がんにまで保険適用の範囲を広げている。オプジーボ以外にも免疫チェックポイント阻害薬は次つぎと発売されており、いまや抗がん剤や分子標的薬と組み合わせることで有効な治療手段の一つになっている。

免疫細胞治療は、リンパ球や樹状細胞などの免疫細胞を活性化させることによってがん細胞を攻撃する治療法で、車に例えるとアクセルの役割を果たす。しかしがん細胞のなかには、免疫細胞の攻撃から逃れようとして体内の免疫（T細胞など）にブレーキをかけるものもある。

免疫チェックポイント阻害薬はそのブレーキを解除し、もともとある免疫細胞の活性化を持続できるようにする治療法だ。それまでアクセル一辺倒だった免疫細胞治療に、ブレーキの解除機能を加えることで、有効性を大きく前進させたといえよう。

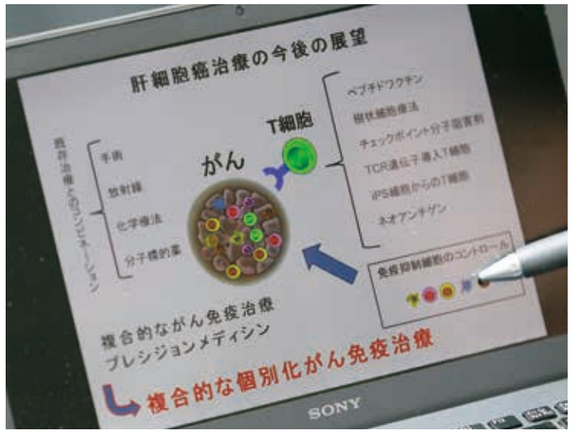


個別化医療を進める

金沢大学附属病院消化器内科の水腰英四郎准教授は「オプジーボの出現以来、間違いなくがん治療が変わった」と訴える専門家の一人だ。ただ、その有効性についてはがん種やがんのタイプによってバラつきがあり、水腰准教授が専門とする「肝臓がん」の分野では「効くタイプの人はおおむね20％ぐらい」だと指摘する。

実際に、肝臓がんでオプジーボは保険適用の対象になっていない。消化器内科では免疫チェックポイント阻害薬が効きにくい肝臓がんの患者に、独自の免疫細胞治療を実践してきた。

「肝臓がんは患者さんのがんのタイプによって効く人、効かない人のバラつきがあり、オプジーボが必ずしも有効に作用するとは限りません。効かないタイプの人に対してどういう治療法があるか。ただ闇雲に免疫細胞治療を行うのではなく、どのタイプに、どんな治療法が有効か、がん細胞を採取し、遺伝子検査などを通して見極め治療戦略を検証してきました。結果的に免疫チェックポイント阻害薬の登場で、私たちが進めてきた戦略は間違っていなかったことが確認され、個別化医療が広がるきっかけになったと思います」



がん免疫サイクル

消化器内科は免疫細胞治療について、90年代後半から独自に取り組んできた。これまでペプチドワクチン療法、樹状細胞療法について保険適用を見据えた臨床研究を続けている。

近年はこの2つに加えて、肝臓がんの進行がんや末期がんを対象にした「遺伝子改変T細胞療法」にも着手、目下この3種類の免疫治療を柱に、患者の状態に合わせて単独またはそれぞれを組み合わせた治療を行っている。

これら治療法を選択する際の基本になるのが「がん免疫サイクル」という考え方だ。がん免疫サイクルとは、人間の体に本来備わっている免疫の働きによってがんを攻撃、または発生させないようにする仕組みを言う。

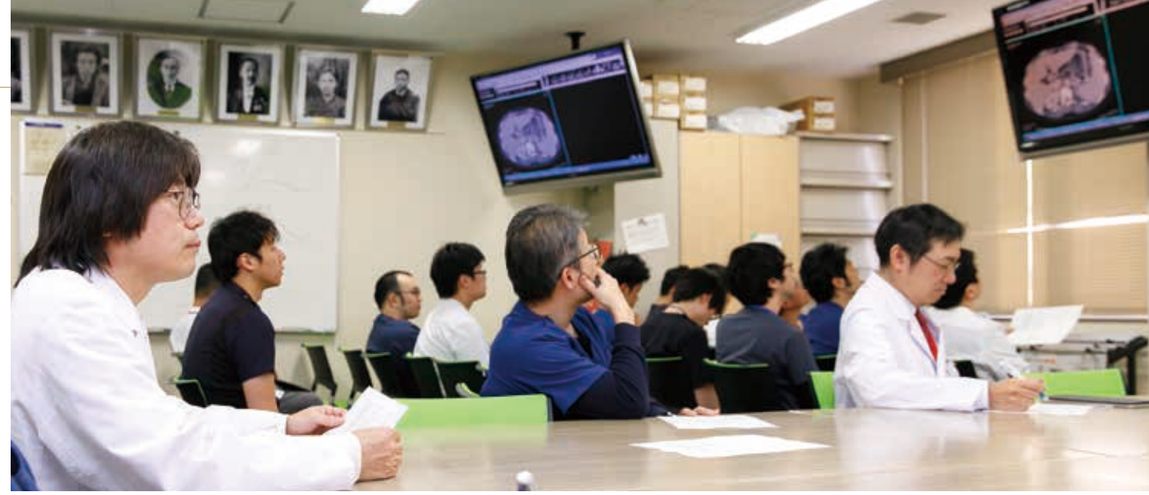
①がん細胞が目印となる抗原を放出
②その抗原を樹状細胞がキャッチし、免疫細胞の一つであるT細胞に異物として排除するための指令を送る　③T細胞はがん組織の中に入り込み、がん細胞を異物として認識し攻撃する　④がんが死滅する　⑤再び抗原を放出、がその流れだ。

通常このサイクルが正常に動いている間は、大きながんが発生することはない。ところが老化など何らかの理由で免疫力が衰えると、全てのがんを処理しきれなくなる。その結果、がん細胞が免疫細胞の攻撃から逃れてしだいに大きくなっていく。

水腰准教授の研究グループが行っているのは、衰えた免疫力を人工的な手段を使って強化し、免疫サイクルをふたたび正常に動かす治療法だ。

「がんの状態やタイプを見極めて、治療法を選択または組み合わせています。肝臓がんに特異的な抗原、ペプチドを人工的につくりだし、それを増やして免疫を誘導する。樹状細胞を強化し、T細胞に認識させてがん細胞を攻撃する。その両方をくっつけて免疫サイクルを短くするなど、特徴を捉えてがんを攻撃する方法をとっています。ただ効果が発揮されるまでに免疫サイクルを4分の3周するので時間がかかります。がんの成長が比較的遅い場合はそれでも十分対応可能ですが、進行がんなど足の速いがんでは遅すぎます。そこで遺伝子を組み替えてがんの目印を認識するT細胞レセプター（受容体）を導入したリンパ球を人工的につくり、患者さんに直接投与する遺伝子改変T細胞療法の研究を進めているところです」

Feature
特集：北陸の大学病院
University hospital



免疫治療最前線

金沢大学附属病院　消化器内科

複雑化するがんの分類

肝臓がんは、手術後3年ぐらい経過すると70％は再発すると言われる。その防止策としてペプチドワクチン療法や樹状細胞療法、または両者をくっつけて免疫サイクルを加速させる。進行がんや末期がんについては遺伝子改変T細胞療法でより早く効果を見極めるというのが、水腰准教授らが描く治療戦略だ。

ペプチドワクチン、樹状細胞を使った免疫細胞治療については現在「ラジオ波焼灼後のペプチドワクチン刺激樹状細胞療法の臨床試験」の安全性確認が行われ、「先進医療B」としての申請段階に入っている。将来的には「医師主導による治験」に持っていく考えだ。

遺伝子改変T細胞療法については、「ヒトに応用する前段階で、がん幹細胞を遺伝子改変T細胞で殺せるかどうか最終確認している。それができればヒトへの応用に入る」という。

いずれにしても治療の選択肢が広がってきており、水腰准教授は「免疫チェックポイント阻害薬の出現で、最近はがんの分類が複雑になっている」と指摘する。

「肝臓がんだけを例にとってもいくつかのパターンがあります。腫瘍内に免疫細胞があって、がん細胞が免疫細胞のブレーキを踏む分子を出しているタイプ、これはオプジーボが効くタイプのがんです。それに対しオプジーボが効かないタイプのなかには、はじめからがんを攻撃する免疫細胞が存在しない、がん細胞がブレーキを踏む分子を出していないがんもあります。アクセルもなければ、ブレーキを踏まれてもいない状態でオプジーボを投与しても効果は見込めません。さらに、がん細胞もあるし免疫細胞もあるけど、双方が全く干渉しないタイプのがんもあります。これからは、専門医ががんのタイプをきちんと見極めた上で治療法を選択することが求められると思います」

こうしたなかで免疫細胞治療は今後どのように動いていくのか？　水腰准教授が続ける。

「肝臓がんについて言えば、免疫チェックポイント阻害薬は単独ではなく抗がん剤や分子標的薬、または他の免疫治療と併用することで良い治療成績が期待できます。免疫細胞治療に関して言えば、既存の治療に樹状細胞を活用し、がん免疫サイクルを加速する方法で肝臓がんの40％の患者さんにがんの再発を抑える効果を確認しています。今後は、既存の治療法と免疫細胞治療、チェックポイント阻害薬の併用が主流になっていくでしょう」

副作用をコントロールする

免疫細胞治療の関連で言えば、遺伝子変異が多いがんは「ネオアンチゲン」という新たな抗原を放出していることが最近の研究で明らかになってきた。水腰准教授によると「ネオアンチゲンという新しい抗原由来のペプチドをつくってワクチンにする、あるいはそのペプチドを樹状細胞にくっつける、さらにはネオアンチゲンを認識するT細胞レセプターを採取して、遺伝子改変T細胞をつくるといった治療法も期待できる」ことから、消化器内科では今、ネオアンチゲンの同定にも取り組んでいる。

オプジーボの出現以来、免疫細胞治療は単独の治療法から抗がん剤や分子標的薬との併用、免疫チェックポイント阻害薬との併用など、まさに「複合的」な治療法へと姿を変えつつある。それに伴って重要になっているのは「副作用」への対応だ。とくにオプジーボは、自己免疫疾患を含む重大な副作用がほぼ全身に散見することから、使用にあたっては副作用のコントロールも不可欠だ。

どんなタイプのがんかを見極め、どんな治療法を選択し、どんな副作用にどう対応するか。近い将来、免疫細胞治療を総合的に判断し、コントロールし、その人にあった最適な治療法を選択する「免疫細胞治療専門医」の存在がクローズアップされるかもしれない。

Feature
特集：北陸の大学病院
University hospital

Profile

水腰　英四郎（みずこし・えいしろう）

金沢大学大学院医学系研究科システム生物学　准教授
金沢大学附属病院消化器内科　副科長

［略歴］

金沢大学医学部卒、医学博士
1992年　金沢大学附属病院第一内科
1999年　米国国立衛生研究所Liver disease section研究員
2002年　金沢大学附属病院消化器内科助手
2006年　同講師
2014年より現職