



## 腫瘍免疫学とがん免疫療法

大阪歯科大学 生化学講座

講 師 堂前 英資 (大51)

### 1. はじめに

がん免疫療法とその医学的根拠となる腫瘍免疫学は近年めざましい進歩を遂げている。2013年には、米国癌学会はこの分野の発展を見据えて新たに腫瘍免疫学専門誌（Cancer Immunology Research）を創刊し、また同年、サイエンス誌はがん免疫療法を「Breakthrough of the Year」に選出し、癌治療のパラダイムシフトとして評価した。本稿でははじめに腫瘍免疫学・がん免疫療法の歴史を概説する。続いて筆者が現在取り組んでいる腫瘍免疫学研究を紹介し、最後に現在開発が進んでいる新しいがん免疫療法を紹介する。

### 2. がん免疫療法の歴史

がん免疫療法の父とよばれる米国の外科医コーリーは、丹毒（化膿連鎖球菌による皮膚の化膿性炎症）を発症したがん患者の腫瘍が、発熱の後に退縮することに注目した。これをもとにコーリーは1891年にがん患者に意図的に生菌または菌毒素を投与する治療を行った（コーリートキシン）。その症例数は1,000を超え中にはがんが消失した例もあったという（免疫賦活療法）。しかしながら1900年代に入り、放射線療法や化学療法の進歩とともに免疫賦活療法は顧みられることはなくなっていく。

その後、がんと免疫の関係は腫瘍抗原の発見という別の方向で進歩がみられた。マウス由来の腫瘍を同系統のマウスに移植すると生着するが、しばらく後に消退するという現象が観察された。さ

らに、同じマウスに同一の腫瘍を再び移植すると、今度はすみやかに拒絶された。この一連の研究は腫瘍抗原の存在を示唆するものであり、がんも病原体と同様に免疫系により排除されるものであることが明らかとなった。

ヒトでは1991年に悪性黒色腫から腫瘍抗原が発見されて以降、現在までに様々な腫瘍から多くのヒト腫瘍抗原が同定されている。近年では次世代シーケンスを用いた網羅的解析により患者個別腫瘍抗原を同定するというアプローチへと発展している。1990年前後からは自己リンパ球移入療法に注目が集まった（ローゼンバーグら）。これは患者由来のリンパ球を試験管の中で培養・増殖・活性化し患者に移入するもので、悪性黒色腫症例で高い奏効率が報告された。その一方で移入リンパ球からのサイトカインの過剰な放出（サイトカインストーム）による死亡例が報告されるなど、過剰な免疫反応の制御という観点が強調されるようになった。

近年、このような免疫系を強化する方法とは別のアプローチとして、免疫抑制を解除するという方法に注目が集まっている。1995年に坂口は自己免疫疾患を抑制する細胞集団として制御性T細胞（Treg）を発見した。免疫反応を抑制するTregは腫瘍免疫をも抑制することが明らかとなり、がん免疫療法にTregの制御という観点が付け加えられた。同じ頃に免疫機能を抑制する受容体であるPD-1が本庶らにより、CTLA-4がアリソンらにより同定され、抗腫瘍作用をもつリンパ球がこれらの受容体を介して抑制されることが明らかとなった。この発見によりPD-1や

CTLA-4に対する中和抗体（免疫チェックポイント阻害薬）を用いることでリンパ球の抑制を解除し、腫瘍免疫を賦活するというアプローチが臨床の場で活用されはじめている。

### 3. $\gamma\delta$ T細胞研究と口腔癌治療への応用の可能性

がん免疫療法の歴史と最新のがん免疫療法の幕間として、ここでは現在筆者が取り組んでいる研究について述べる。ビスフォスフォネートの副作用といえば歯科医師にとっては顎骨壊死がまず思い浮かぶが、その他の副作用として興味深いものに $\gamma\delta$ T細胞の活性化がある。窒素含有ビスフォスフォネートを静脈内投与された患者が副作用として発熱を経験することがあるが、これはビスフォスフォネート投与によって活性化された $\gamma\delta$ T細胞からTNF- $\alpha$ などのサイトカインが放出されることが原因であると言われている。窒素含有ビスフォスフォネートは細胞内のメバロン酸経路を阻害し、ピロリン酸化合物を細胞内に蓄積させる。これをきっかけとして $\gamma\delta$ T細胞の増殖・活性化が生じる。 $\gamma\delta$ T細胞の生理機能は不明な点が多いが、その強いサイトカイン産生能や細胞殺傷能のために、がん治療への応用が期待されている。

筆者は現在 $\gamma\delta$ T細胞のサイトカインによる活性化機構について研究しており、IL-12とIL-18による刺激が $\gamma\delta$ T細胞のがん細胞に対する傷害活性を高めることを確認した（論文投稿中）。東京大学の垣見らは肺がん、胃がん、膵がん、食道がん、肝がん患者を対象とした $\gamma\delta$ T細胞の移入治療の臨床試験を行い、QOLの向上を示唆する結果を得ている。筆者は試験管内ではあるが、 $\gamma\delta$ T細胞が複数の口腔癌細胞株を殺傷することを確認しており、動物モデルを用いて生体内でも同様の結果が得られるかを現在検討中である。

### 4. 新しいがん免疫療法

がん細胞がT細胞により異物として認識されるには腫瘍抗原がHLA分子を介して提示される必要がある。しかしながら本来自己抗原である腫瘍抗原は免疫原性が低く、またがん細胞ではHLA

分子の発現量が低下していることも多く、がん組織を免疫によって排除するのは容易なことではない。この点を遺伝子組み換え技術により克服したのがキメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞療法（CAR-T細胞療法）である。キメラ抗原受容体（CAR）はT細胞受容体CD3と鎖とがん細胞の表面抗原を認識する抗体の可変部領域を結合させた遺伝子組み換えタンパク質である。CARを導入されたT細胞は、HLAによる抗原提示に依存することなく、がん細胞を特異的に認識・傷害することができる。CAR-T細胞療法は造血管系の腫瘍に対しての臨床試験が欧米では進んでおり優れた結果が報告されている。日本ではタカラバイオが平成32年の商業化を目指して臨床試験を開始しており、その結果に注目が集まるものと思われる。

iPS細胞による再生医療において乗り越えなければならない課題の一つに、再生される臓器の三次元構造の構築や適切な脈管・神経支配の構築がある。リンパ球を含む造血系細胞は細胞間の相互作用をするものの、複雑な三次元構造を基本的に必要としないため、iPS細胞による細胞治療との相性が良いと考えられる。京都大学の河本らは腫瘍抗原特異的T細胞からヒトiPS細胞を作成し再びT細胞へと分化させることに成功した（再生キラーT細胞）。個々のT細胞に固有のT細胞受容体の遺伝子構造はiPS化によっても受け継がれるため、再分化したT細胞はすべて同一のT細胞受容体を持ち、腫瘍抗原特異性を維持したT細胞を大量に作り出すことが可能となった。腫瘍抗原特異的T細胞のiPS化とT細胞への再分化による細胞治療の利点は、iPS細胞の優れた増殖能と異なる活性化状態のT細胞（ナイーブT細胞、エフェクターT細胞、メモリーT細胞など）を誘導することができる点があげられる。しかしながら、特筆すべきはiPS細胞ストックプロジェクトとの連携である。京都大学iPS細胞研究所では自己移植のためのiPS細胞研究に加えて、免疫拒絶が起きにくいHLA型を持つドナーの検索とiPS細胞化を行っている。将来的にはストックされたiPS細胞由来の腫瘍抗原特異的T細胞を他家移植することで、効率的ながん免疫療法が可能になると考えられる。

## 5. まとめ

---

本稿では免疫療法の良い面を強調してきたが、それでもなお奏効率は高くはなく有効ながんも限られており、重篤な副作用も克服すべき課題である。コーリトキシンの開発から100年以上経過した現在でも免疫療法は未だに標準治療にはなり得ていない。このことからがん免疫療法はその可能性への期待と限界に対する失望を幾度となく繰り返してきたことがうかがえる。

しかしながら、過去との違いを強調するならば、現在の腫瘍免疫学・がん免疫療法は、免疫学的知識の蓄積に加え、革新的遺伝子組み換え技術であるゲノム編集技術や、iPS細胞といった細胞制御技術を活用することが可能であり、またICTを活用した情報処理や情報共有の迅速性もかつて無い水準にあると言える。近い将来にiPS細胞による治療が選択肢として広く社会に受け入れられるのであれば、それは細胞治療に対する倫理的問題、運用のための制度上の問題、医療経済的な問題なども整備されることを意味する。このような

環境はiPS細胞を用いた再生キラーT細胞療法やCAR-T細胞療法などの運用にとっても有利に働くと考えられる。個々の症例に応じてリスク・ベネフィット比が高くなる複合的ながん治療法の適用が求められる近い将来、がん免疫療法が外科・放射線・化学療法と同様に主要な役割を担うことが期待される。



---

### 参考文献

がん免疫療法の総説

<http://leading.lifesciencedb.jp/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/Nishikawa-4.e005-PDF.pdf>

[http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research\\_results/2016/documents/161122\\_1/01.pdf](http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2016/documents/161122_1/01.pdf)