

図3 H/K-HELPによる抗腫瘍免疫増強の作用機序

- H/K-HELPががんワクチンの効果的な免疫賦活効果のメカニズムを解明するため、卵白アルブミン(OVA)のヘルパーエペトープ、キラーエペトープを peptide-linker で化学的に結合させ H/K-HELP を作成し、マウスモデルにおいて詳細な検討を実施した。
- H/K-HELP を足臓に投与、膝下リンパ節、遠隔リンパ節から APC を採取し、CFSE ラベル下 OT1 細胞と混合培養した。
 - CFSE ラベル OT1, OT2 を iv 投与し、所属リンパ節における抗原提示能の特長を検討した。所属リンパ節の DC 特異的に、かつ長期間、抗原提示されることを確認された。
 - また、マウス生体内においてショートペプチドに比べて、H/K-HELP で効果的に OVA 特異的 CTL が誘導された。
 - 担がんマウスを用いた治療実験では H/K-HELP ががんワクチンでは約 80% のマウスで完全治癒が認められたがショートペプチドでは延命効果のみであった。

CpG をアジュバントとして、OVA-H/K-HELP あるいは OVA-ショートペプチド(ヘルパーエペトープとキラーエペトープの混合物)をワクチン接種し、投与後 36 時間後に所属リンパ節である膝下リンパ節あるいは遠隔リンパ節中に存在する抗原提示細胞について解析した(図 3-a)。H/K-HELP は所属リンパ節のプロフェッショナル DC にのみ提示されていたのに対し、ショートペプチドは所属リンパ節の DC のみならず、T、B 細胞にも提示され、遠隔のリンパ節にまで抗原提示細胞が分布していた。ショートペプチドをパルスされた T 細胞や B 細胞は抗原特異的 T 細胞の分裂を惹起できるが、抗腫瘍免疫に重要な Th1 主導免疫を誘導する能力は DC に比べ著しく劣っていた。それに比べ、H/K-HELP の場合は、ロングペプチドゆえに DC の中に取り込まれてから提示され、抗原提示した DC は H/K-HELP を摂取した所属リンパ節のみにとどまるという、奇跡に近いほど魅力的なデータであった。30mer のアミノ酸からなり、MHC との直接的結合は不可能で、一度 DC に取り込まれてからプロセッシングされ、ヘルパーエペトープとキラーエペトープに切断され、DC 細胞表面上のクラス I、クラス II に提示され、対応する特異的 T 細胞を刺激する。担がん生体におけるがん治療過程では、所属リンパ節における 'Treg と Th1 の攻防' が、その後のがん特異的 CTL 誘導を決定する重要因子であることを考慮すると⁷⁻⁹⁾、H/K-HELP が従来のショートペプチドと異なり、所属リンパ節の DC にのみ提示され、Th1 細胞、Tc1 細胞を効果的に誘導できることが、ヒト臨床研究で H/K-HELP で予想外の良い効果を示した理由の一つと考えられる。

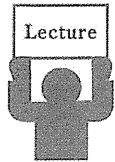
図 3-b に示したように、H/K-HELP ワクチンはショートペプチドに比べ、より長くワクチン効果が持続する。また H/K-HELP はショートペプチドに比べて、効果的にがん特異的 T 細胞を誘導でき、担がんマウスを完全治癒させることができる強い抗腫瘍免疫を誘導できることが示された(図 3-c、-d)。



がん薬物治療薬の作用機序

文献

- 1) van der Bruggen P, et al: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254: 1643–1647, 1991.
- 2) Hallemichael Y, et al: Persistent antigen at vaccination sites induces tumor-specific CD8⁺ T cell sequestration, dysfunction and deletion. *Nat Med* 19: 465–472, 2013.
- 3) Kenter GG, et al: Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 361: 1838–1847, 2009.
- 4) Rosenberg SA, et al: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 10: 909–915, 2004.
- 5) Ohkuri T, et al: Identification of novel helper epitopes of MAGE-A4 tumour antigen: useful tool for the propagation of Th1 cells. *Br J Cancer* 100: 1135–1143, 2009.
- 6) Takahashi N, et al: First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci* 103: 150–153, 2012.
- 7) Nishimura T, et al: Distinct role of antigen-specific T helper type 1 (Th1) and Th2 cells in tumor eradication in vivo. *J Exp Med* 190: 617–627, 1999.
- 8) Chamoto K, et al: An essential role of antigen-presenting cell/T-helper type 1 cell-cell interactions in draining lymph node during complete eradication of class II-negative tumor tissue by T-helper type 1 cell therapy. *Cancer Res* 66: 1809–1817, 2006.
- 9) Zhang Y, et al: Th1 cell adjuvant therapy combined with tumor vaccination: a novel strategy for promoting CTL responses while avoiding the accumulation of Tregs. *Int Immunol* 19: 151–161, 2007.



解説

IL-17の各種疾病における役割と 樹状細胞を介した新たな免疫抑制機構*

寺田 聖** 喜多 俊行***
北村 秀光** 西村 孝司**,*

Key Words : helper T cell, Th17 cell, IL-17, immune-related diseases, immunosuppression

はじめに

CD4⁺ヘルパーT(Th)細胞は、免疫応答の制御の中核として重要な役割を果たしていることが知られている。近年、新たなThサブセットとして定義されたIL-17を産生するTh17細胞が自己免疫疾患の発症に強く関与していることが解明され、免疫バランスの新たなパラダイムが提唱されている(図1)。担癌生体におけるIL-17の機能については、まだ論争があるが、われわれは、IL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞が血管新生を亢進し、癌の増殖を促進していることを明らかにしてきた。このような血管新生の亢進を介した間接的なIL-17のprotumor作用は明らかになってきているが、IL-17の直接的な免疫抑制作用については明確にされていない。しかし、われわれは、最近IL-17が樹状細胞に直接作用して、Toll-like receptor (TLR)を介した樹状細胞の活性化を負に制御できることを見出した。本稿では、IL-17の癌を含む各種疾病における役割とIL-17の新たな免疫抑制機構について総説したい。

IL-17について

IL-17(IL-17A)は1993年にRouvierらによって発見され、当初はCTLA-8と呼ばれていた¹⁾。その後、

IL-17と改名され、現在ではIL-17Aとして知られている。155個のアミノ酸で構成される糖蛋白質であり、ホモダイマー(35kDa)を形成して機能する²⁾。マウスのIL-17AはヒトのIL-17Aと62%の構造的な相同性を示し、共によく保存されている糖鎖修飾領域を持つ。また、近年、相同性検索によって、IL-17B~IL-17Fの5つのIL-17 family分子が同定されている³⁾。特に、IL-17AとIL-17Fは相同性が高く、これらをコードする遺伝子は同じ染色体上に位置する³⁾。

IL-17Aの受容体(IL-17R)は、1型膜貫通蛋白質であり、そのmRNAは肺、腎臓、肝臓、脾臓など幅広い発現が確認されている²⁾。また、IL-17Rの相同分子としてIL-17RB~IL-17REの4つの分子が同定されている³⁾。IL-17AがIL-17Rへ結合すると、Act1, TRAF6を介して、MAPK(p38, ERK, JNK)のリン酸化を誘導し、NF- κ B, AP-1が活性化される。これらのシグナル経路を介して、繊維芽細胞や上皮細胞よりCXCL1, CXCL2, IL-6, TNF- α などのケモカイン、サイトカインが産生されることが報告されている³⁾⁻⁵⁾。

大腸炎モデルの確立とIL-17の関与

リンパ球の減少した環境において、免疫の恒常性の維持のためにT細胞は生体内でhomeostatic

* The role of IL-17 in various immune-related diseases and its novel immunosuppressive mechanism.

** Satoshi TERADA, Toshiyuki KITA, Ph.D., Hidemitsu KITAMURA, Ph.D. & Takashi NISHIMURA, Ph.D.: 北海道大学遺伝子病制御研究所疾患制御部門免疫制御分野[〒060-0815 北海道札幌市北区北15条西7丁目]; Division of Immunoregulation, Research Section of Disease Control, Institute for Genetic Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido 060-0815, JAPAN

*** 北海道大学遺伝子病制御研究所ROYCE'健康バイオ

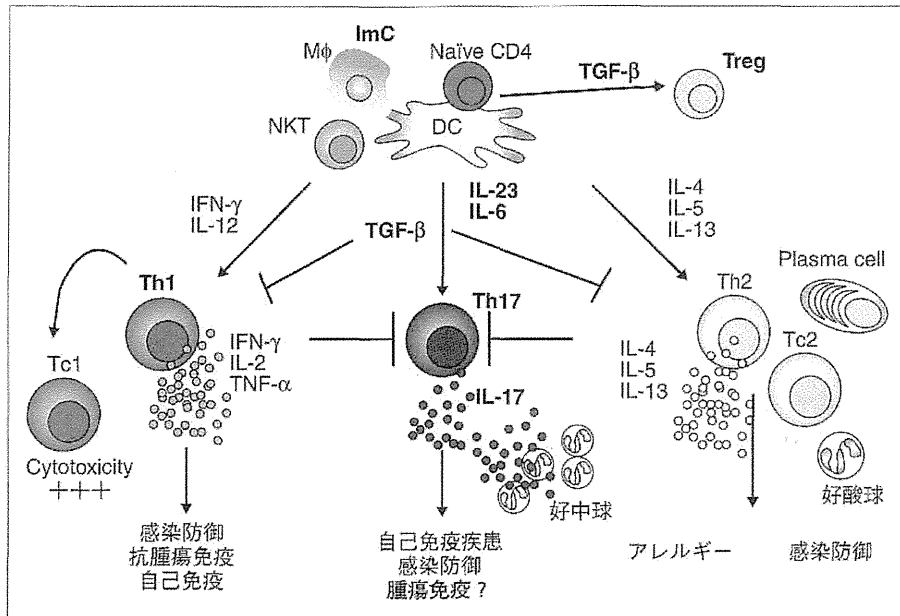


図1 免疫バランス制御の新しいパラダイム

CD4⁺ヘルパーT(Th)細胞は、免疫バランス制御の中核を担う細胞として広く知られており、産生するサイトカインパターンによってTh1細胞とTh2細胞とに分類されていた。長い間、このTh1/Th2細胞バランスを基にさまざまな免疫応答や疾患の発症メカニズムが説明されてきていたが、Th1/Th2細胞だけでは説明しえない現象も多々存在していた。近年、新たなThサブセットとしてIL-17を産生するTh17細胞が発見され、免疫バランス制御の新しいパラダイムが提唱された。Th17細胞はIL-6とTGF-β存在下で誘導され、多くの自己免疫疾患に関与することが示されており、これまで不明であったメカニズムが明らかになりつつある。

proliferation (HP) を起こすことが広く知られている⁶⁾。このHPのメカニズムについてはすでに多くの研究がなされ、自己抗原由来のペプチドとMHCの複合体、さらにIL-7やIL-15といった生存因子によって制御されていることが証明されてきた⁷⁾。HPは、これらの因子の競合が存在しないSCIDマウス、またRag2^{-/-}マウスにT細胞を移入することで誘導できることは知られているが、この際、HPよりもはるかに速い速度で分裂を起こす細胞群が存在することが知られている。この速い分裂は2004年、William Paulによってspontaneous proliferation (SP)として定義され、これはHPとは違い、非自己由来の抗原に反応していることが示唆されているが、その詳細なメカニズムはまだ明らかになっていない⁸⁾。われわれはこのSPに注目し、CD8⁺T細胞の急速な増殖におけるIL-17の産生と自己免疫疾患への関与を検討した。

C57BL/6マウス由来のナイーブCD8⁺T細胞を

CFSEラベルし、Rag2^{-/-}マウスに移入して7日目にその分裂を解析すると、細胞分裂の非常に速いSPが腸間膜リンパ節で特異的に起こることをはじめて明らかとした。このSPは、IL-7、IL-15といった生存因子非依存的に起こることから、従来から知られていたHPとはまったく異なるメカニズムによって制御されていることがわかる。では、一体どのような因子によってこの早い細胞分裂は制御されているのだろうか？ Rag2^{-/-}マウスにおいて、腸間膜リンパ節でIL-6が特異的に発現している。このことから、IL-6のシグナルを遮断した状態において細胞分裂を検討したところ、HPにはほとんど影響がなかったのに対して、驚くべきことにSPは非常に強く抑制された。また、抗生剤を投与して腸内細菌叢に存在する抗生剤感受性細菌を除去したRag2^{-/-}マウスにおいても同様に早い分裂が抑制された。これらのことより、腸内細菌叢を認識したCD8⁺T細胞がIL-6シグナル依存的に急速な分裂(SP)を

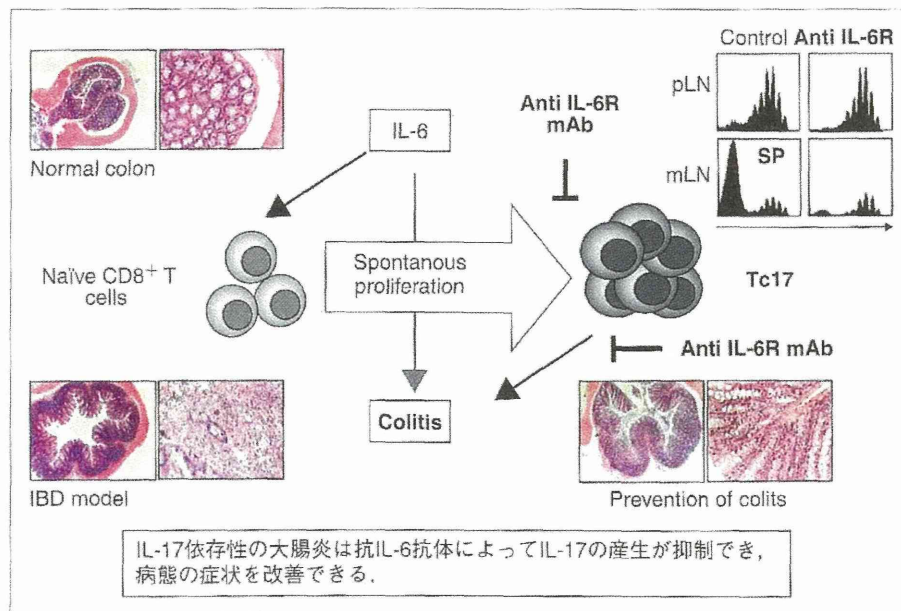


図2 CD8⁺T細胞のspontaneous proliferation(SP)を介した大腸炎モデル

リンパ球の減少した生体にT細胞を移入すると、恒常性維持のためにhomeostatic proliferation(HP)と呼ばれる分裂を起こす。また、リンパ球の減少した生体内の外来抗原を認識しHPよりも急速に分裂を起こすSPという現象の存在も明らかとなっている。ナイーブCD8⁺T細胞をRag2^{-/-}マウスに移入すると腸管膜リンパ節でのみSPが認められ、このSPは抗IL-6R抗体によって完全に抑制されることを見出した。ナイーブCD8⁺T細胞をRag2^{-/-}マウスに移入するとSPを介して大腸炎を発症し、抗IL-6抗体によってその発症が抑えられた。また、この大腸炎はIL-17^{-/-}由来のナイーブCD8⁺T細胞では発症せず、IL-17依存的な疾患であった。

起こすことが明らかになった。

さらに、SPを起こしたCD8⁺T細胞について詳しく検討したところ、effector/memory phenotypeを示し、IFN- γ やTNF- α だけでなく、IL-17も産生する細胞群であることがわかった。また、SPが腸管膜リンパ節で特異的に起こり、炎症性サイトカインを激しく産生していることより、クローン病(CD)や潰瘍性大腸炎(UC)に代表される炎症性腸疾患(IBD)への関与を検討したところ、Rag2^{-/-}マウスにC57BL/6マウス由来のナイーブCD8⁺T細胞を移入すると、体重減少とともに大腸組織への激しい細胞浸潤による強い炎症が認められた。リンパ球欠損マウスにナイーブCD4⁺T細胞を移入することで大腸炎をはじめとする種々の免疫疾患を誘導できることについてはすでに多くの報告がなされているが、このように、われわれはCD8⁺T細胞によって誘導される大腸炎モデルをはじめて確立した。

次に、この大腸炎モデルを用いて、SPと自己

免疫疾患の関連性を調べた。前述のように、CD8⁺T細胞のSPは抗IL-6R抗体投与によって完全に抑制される。そこで、ナイーブCD8⁺T細胞のSPと大腸炎の発症への関与を抗IL-6R抗体投与によって検討したところ、抗体投与によってSPを抑制することで、体重減少、および大腸組織への細胞浸潤が著しく抑制された。したがって、CD8⁺T細胞によって起こる大腸炎は、IL-6のシグナルを介して起こるSPによって誘導されていることが強く示唆された。さらに、抗IL-6R抗体投与によるCD8⁺T細胞の機能の変化について調べたところ、IL-17などの炎症性サイトカイン産生も抑制されることが明らかとなった。そこで、IL-17^{-/-}マウス由来のナイーブCD8⁺T細胞をRag2^{-/-}マウスに移入したところ、大腸炎の発症はほとんど認められなかった。したがって、CD8⁺T細胞による大腸炎の発症にIL-17が深く関与していることが示された。以上より、ナイーブCD8⁺T細胞をRag2^{-/-}マウスに移入することによって、腸

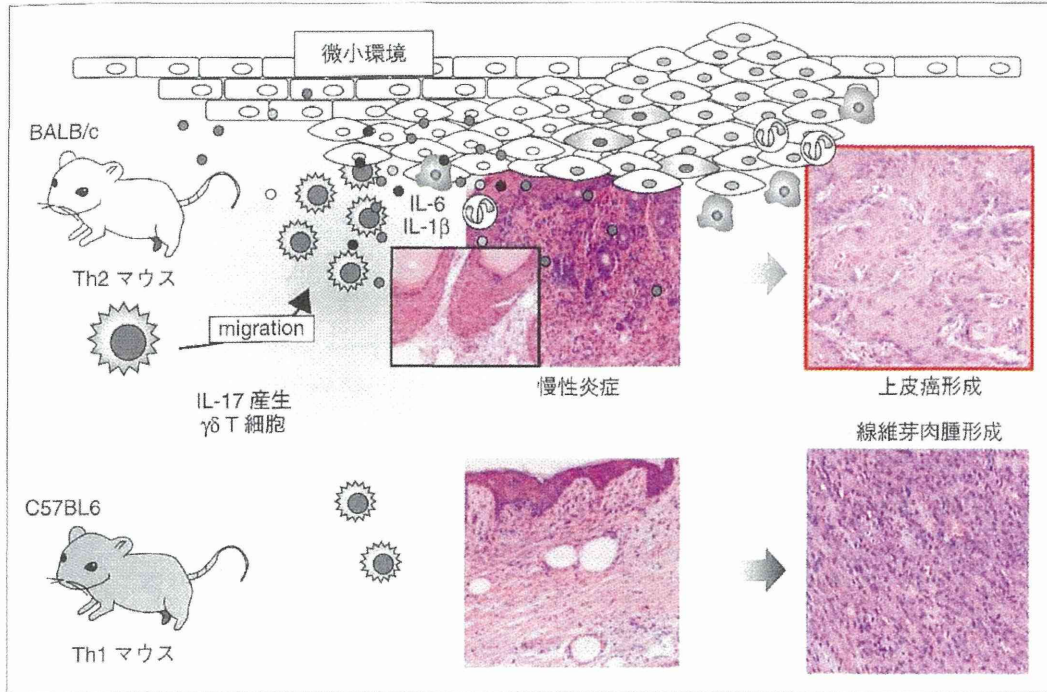


図3 遺伝的背景の差異により誘発される癌種が異なる
BALB/cマウスおよびC57BL/6マウスにメチルコラントレンをi.d.投与したところ、BALB/cマウスにはcarcinomaが誘発されたのに対し、C57BL/6マウスからはsarcomaが誘発される。

間膜リンパ節特異的にSPが引き起こされ、大腸炎を発症することが示された。さらに、抗IL-6R抗体投与によって、SPは完全に抑制され大腸炎も発症しないことが明らかとなった。以上、腸内細菌に特異的CD8⁺T細胞によって引き起こされる大腸炎は、IL-17依存的事であることが示された(図2)。しかし、CD4⁺T細胞のRag2^{-/-}マウス移入によってHP依存的に引き起こされる大腸炎は、IL-17^{-/-}マウス由来CD4⁺T細胞の移入によっても誘導され、CD4⁺T細胞依存的な大腸炎はIL-17非依存的事であることが示された⁹⁾。

IL-17と癌、アレルギー

近年、腫瘍組織におけるIL-17の発現が数多く報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。そこで、IL-17と腫瘍形成の関連について検討したところ、IL-17^{-/-}マウスでは腫瘍内の血管新生が抑制され、腫瘍増殖が遅くなることが明らかとなった。したがって、担癌体内で産生されるIL-17は腫瘍増殖をポジティブに制御していることが示された。さらに、腫

瘍組織内でIL-17を産生する細胞群を同定したところ、これまでIL-17を産生することが報告されているCD4⁺T細胞やCD8⁺T細胞ではなく、 $\gamma\delta$ T細胞が主な産生細胞であることがわかった。また、腫瘍内の $\gamma\delta$ T細胞からのIL-17産生は抗IL-6R、抗TGF- β 、抗IL-23p19抗体によって抑制されることより、これらのサイトカインが腫瘍内の微小環境においてIL-17産生を誘導し、腫瘍増殖に有利な環境形成を促していることが明らかとなった¹²⁾。また、C57BL/6マウスとBALB/cマウスにおいては、メチルコラントレンをi.d.投与した際、同じ投与方法にもかかわらず異なる種類の癌が誘発される。すなわち、BALB/cにおいてはcarcinomaが誘導されるが、C57BL/6マウスにおいては、sarcomaが誘導された。両マウスの遺伝的背景の違いにより、発癌剤投与部位で異なる炎症反応が惹起され、結果として異なる種類の癌が発生したのであろう(図3)。

Th17細胞やTc17細胞が抗腫瘍エフェクターとして働くという報告もあるが、そのほとんどは

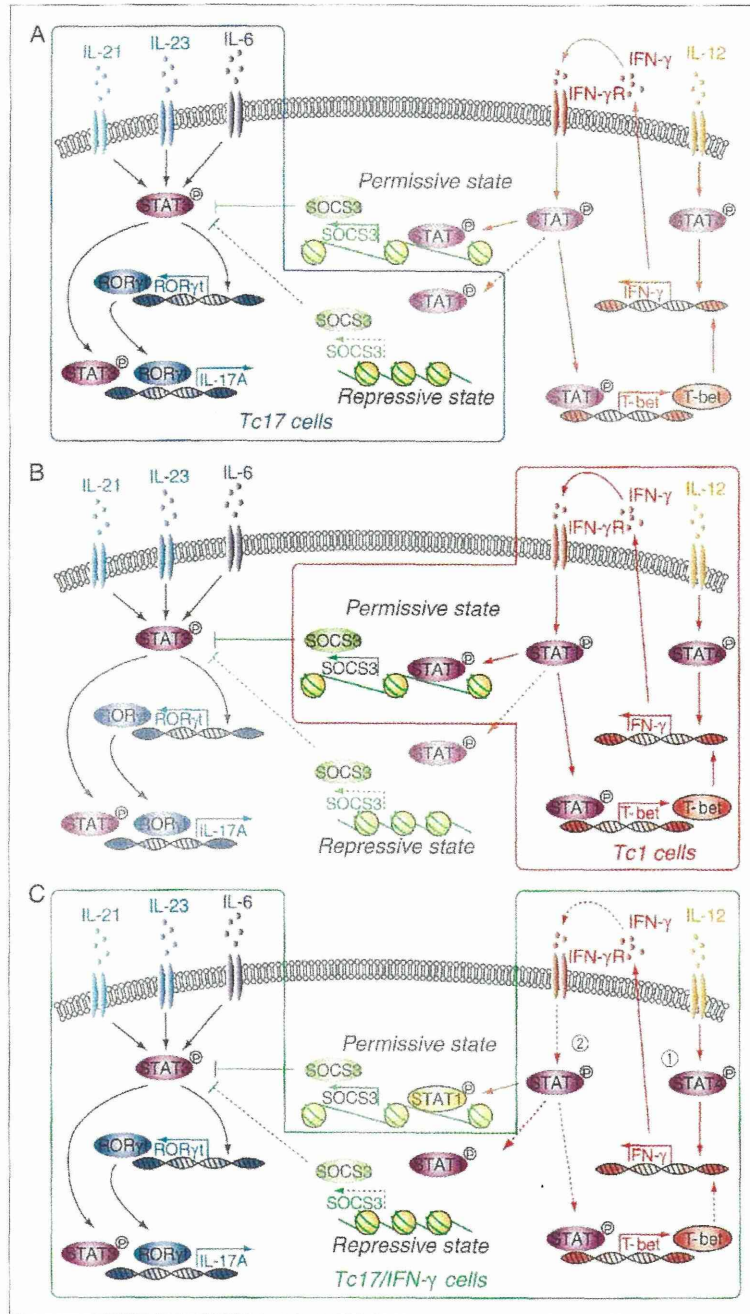


図4 Tc17/IFN-γ細胞の運命と性質を決定する分子メカニズム
 A : Tc17細胞においてはSTAT3依存的なRORγtの働きによりIL-17が産生され、その経路を負に制御するSOCS3の発現は抑制されている。
 B : 一方、Tc1細胞においては、IL-12の刺激とそれに続く刺激によりSOCS3の発現が上昇し、IL-17を産生する経路が負に制御される。
 C : IL-17/IFN-γ共陽性CD8⁺T細胞においては、ヒストン修飾の状態が抑制型になっているためにSOCS3の発現が抑制され、その結果としてIL-17とIFN-γの産生というこれまでの知見と相反する発現が起きている。また、この細胞のIL-17とIFN-γの産生という点ではIFN-γ/STAT1経路を介する必要はないが①、細胞傷害活性のような性能を最大限に発揮するにはIFN-γ/STAT1経路が重要である②。

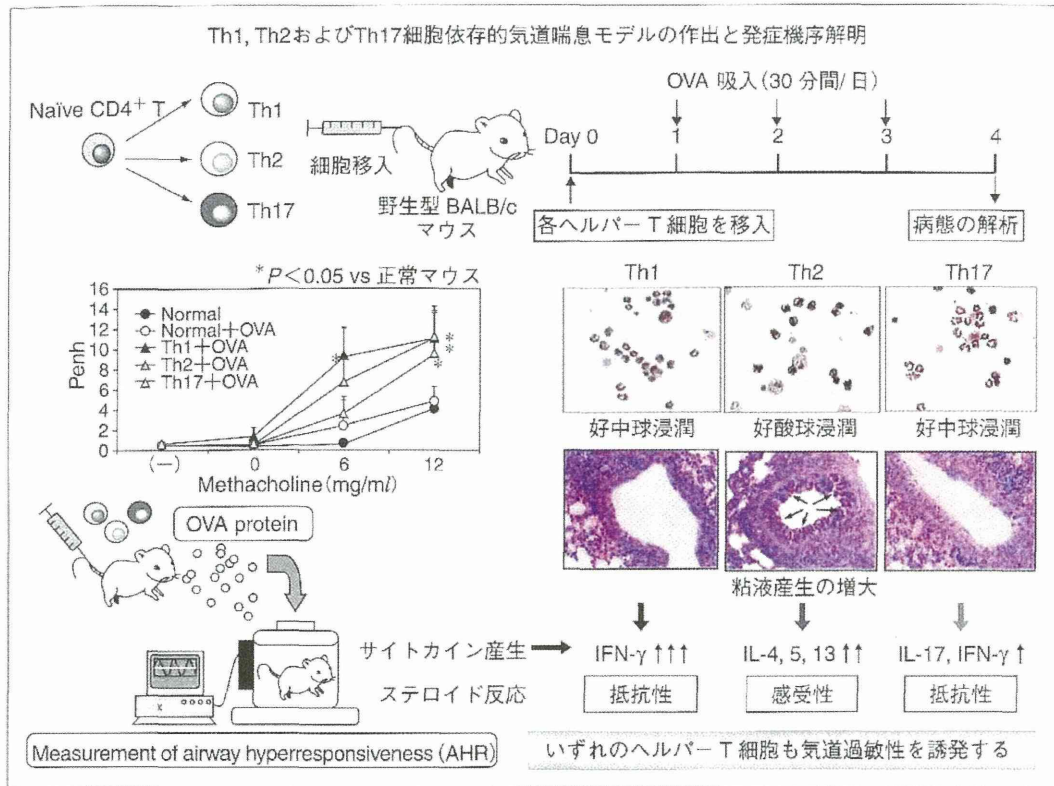


図5 Th17細胞依存性気道炎症モデル

Th17細胞依存的気道炎症では、肺組織におけるIFN- γ 産生細胞へのconversionにより気道過敏性が誘発される。

IFN- γ 依存的に抗腫瘍活性が発現したとの記載がある。すなわち、担癌生体の中で、Th17細胞あるいはTc17細胞がエピジェネティック変化を起こしてIFN- γ 産生細胞へと変化し、抗腫瘍効果を発現した可能性が高い。事実、われわれは最近、Tc17細胞は細胞傷害活性を有しないが、IL-12の存在下でTc17細胞を培養すると、granzyme Bを発現し、強い細胞傷害活性を有した抗腫瘍エフェクター細胞へと変換されることを証明した¹³⁾。このTc17細胞からTc17/IFN- γ 細胞へのエピジェネティック変化は図4に示す機構で制御されている。

また、われわれはこれまでに、Th1, Th2細胞を移入することによる気道炎症モデルを確立し、Th1, Th2細胞による気道炎症の発症メカニズムを解明してきている。そこで、新たなT細胞サブセットであるTh17細胞の気道炎症への関与を、DO11.10マウスより誘導したTh17細胞を移入し、OVAを吸入する実験系で検討した(図5)。その

結果、Th17細胞の移入によっても気道過敏性の上昇が認められたが、Th1, Th2細胞に比べると低いものであった。また、肺への細胞浸潤を検討したところ、Th17細胞を移入した場合、Th1細胞と同様に好中球の浸潤を認めた。また、粘液沈着が起こらない点においては、Th1細胞依存的気道炎症と一致したが、Th17細胞の移入では、CD8⁺T細胞の集積が認められ、Th1細胞とは異なる炎症反応であることが示唆された。Th17細胞移入によるマウス気道炎症誘導メカニズムを精査した結果、肺組織において移入したTh17細胞から誘導されるIFN- γ 産生細胞(IFN- γ -single-producing Th17細胞とIL-17/IFN- γ -double-producing Th17細胞)が気道炎症の惹起には不可欠であることが示された。IL-17^{-/-} Th17細胞ではIFN- γ 産生細胞が誘導されないことより、IFN- γ 産生細胞へのconversionはIL-17依存的に起こっていると考えられる。また、IL-12に対する抗体を用いて検討を行った結果、Th17細胞移入後に肺組織内でIL-12

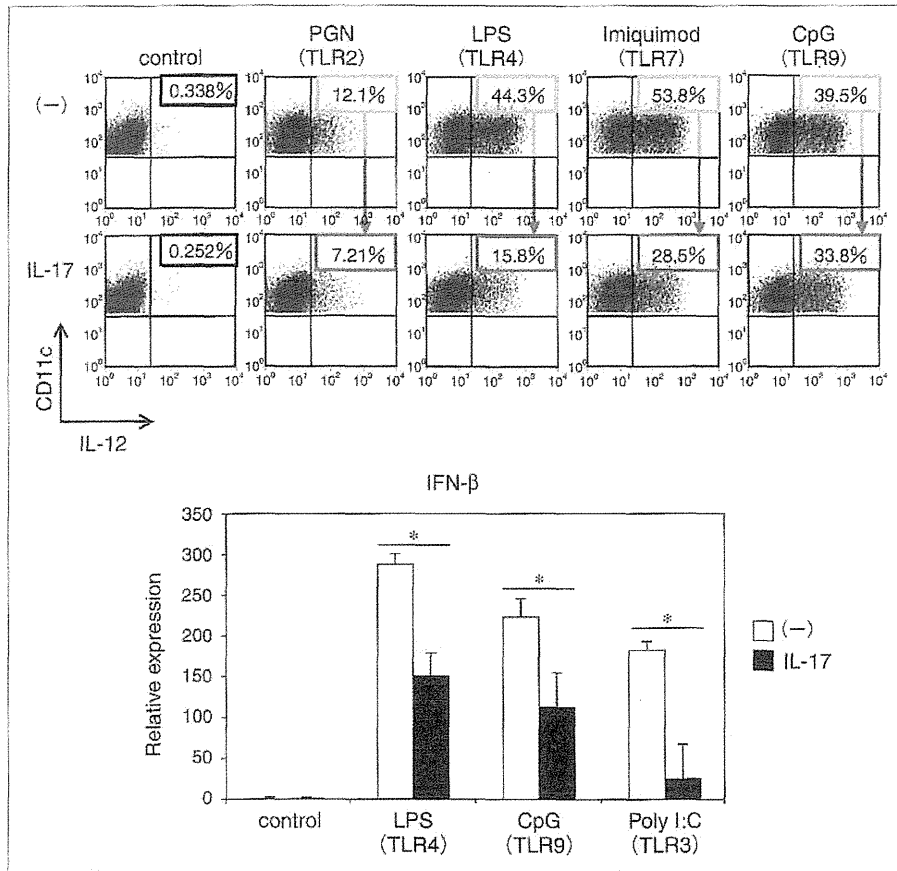


図6 IL-17は各種TLRリガンド刺激による樹状細胞のサイトカイン産生を抑制する
IL-17前処理をした樹状細胞へ各種TLRリガンドで刺激を与えたところ、IL-17前処理で各種サイトカイン産生が抑制されていることがわかった。核酸やLPSによって産生が誘導されるIFN-βについても、その発現が抑制されていることがわかった。* $P < 0.05$

依存的にIFN- γ single-producing Th17細胞およびIL-17/IFN- γ double-producing Th17細胞が誘導され、IFN- γ 依存的に気道炎症を起こすことが明らかとなった¹⁴⁾。ヒトの喘息患者においても肺でのIL-17発現が確認されており、IL-17による気道炎症誘導メカニズムの解析に有用であると思われる。

IL-17の樹状細胞を介した 新たな免疫抑制機構

腫瘍局所においてIL-17が高産生されており、それが血管新生を介して腫瘍の増生を促進していることは上に述べたとおりである。われわれは現在、腫瘍の免疫逃避機構に及ぼすIL-17の影響を検討している。今回は抗腫瘍免疫を形成す

るために必要不可欠な細胞といえる樹状細胞に着目し、IL-17によるその活性化への影響を調べたので記載する。

GM-CSF存在下で誘導したbone-marrow derived dendritic cells (BMDCs) またはマウス脾臓由来CD11c⁺樹状細胞をIL-17で前処理し、LPSによる刺激を与えた。その培養上清中のサイトカイン産生およびmRNA発現レベルを調べたところ、IFN- β 、IL-12、TNF- α およびIL-6といった種々のサイトカインの産生がIL-17処理によって抑制され、免疫抑制性サイトカインであるIL-10の産生については上昇することがわかった。また、LPS以外の各種TLRリガンドによる刺激においても、IL-17による樹状細胞からのサイトカイン産生の減弱がみられた(図6)。さらに、T細胞応答に関与する樹状

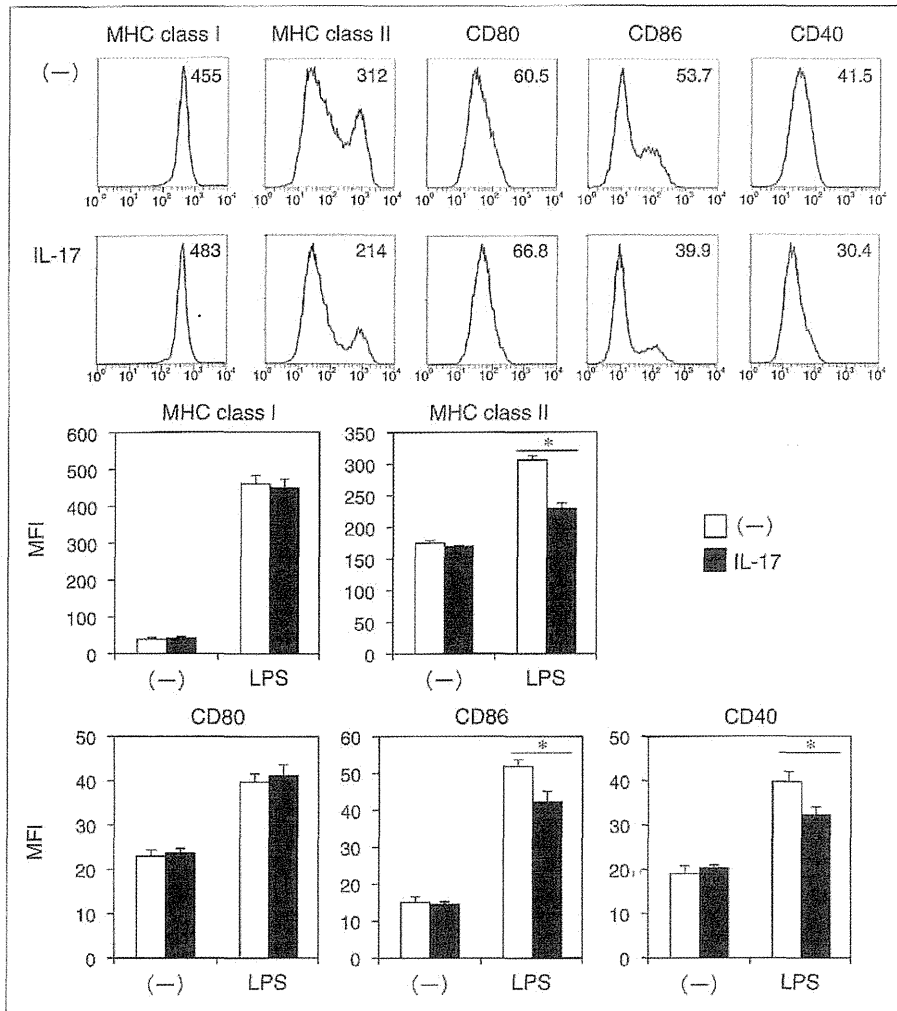


図7 IL-17は樹状細胞の活性化に伴う表面分子発現上昇を抑制する
 活性化によって発現が上昇することが知られている樹状細胞表面分子の発現について検討したところ、IL-17の前処理によってMHC class II, CD40, CD86の発現上昇が抑制されていることがわかった。IL-17は樹状細胞に作用し、サイトカイン産生だけでなく表面分子の発現上昇も抑制していることがわかった。*P<0.05

細胞表面分子の発現についてフローサイトメトリーで検討した。その結果、BMDCsのLPS刺激によるMHC class IとCD80の発現変化についてはIL-17による影響がみられなかったが、MHC class II, CD40およびCD86の発現上昇はIL-17処理群において有意に抑制されていることが判明した。したがって、IL-17は樹状細胞の活性化を負に制御することが明らかとなった(図7)。

次に、IL-17による樹状細胞機能を介した免疫応答、特にT細胞活性化との関連性を検討した。

IL-17で処理したBMDCsまたは無処理のBMDCsを同種異型(アロ)の脾臓細胞と混合培養した。その結果、IL-17処理によってアロ抗原特異的なIFN- γ の産生、細胞増殖能および細胞傷害性Tリンパ球(cytotoxic T lymphocyte ; CTL)の誘導能が減弱することがわかった。さらに、樹状細胞のT細胞に対する抗原提示能におけるIL-17の影響を評価した。OVAを特異的に認識するOT-1由来CD8⁺T細胞またはOT-2由来CD4⁺T細胞とIL-17処理または未処理のBMDCsをOVA peptide

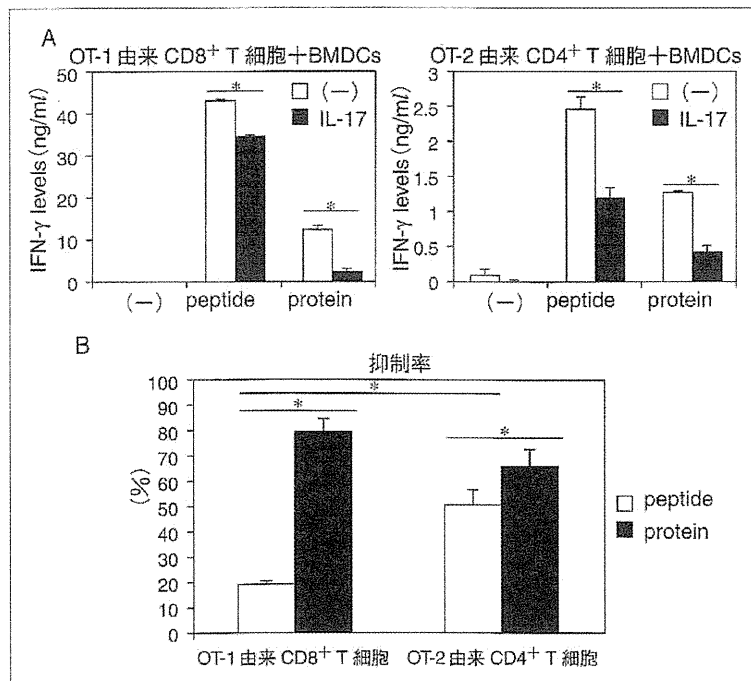


図8 IL-17は樹状細胞を介した抗原特異的T細胞の活性化を抑制するBMDCsおよびOT-1由来CD8⁺T細胞あるいはOT-2由来CD4⁺T細胞と、OVA peptideあるいはOVA proteinの共培養を行い、培養上清中に含まれるIFN- γ 量について測定した。BMDCsをIL-17処理することにより、CD8⁺T細胞あるいはCD4⁺T細胞のいずれを用いても、IFN- γ の産生が抑制されていた(A)。さらに、CD8⁺T細胞を用いた実験においてその抑制作用はproteinを用いた方がpeptideを用いた場合に比べ、有意に高いことがわかった。また、peptideを用いた実験において、IFN- γ 産生の抑制率はCD8⁺T細胞と比較し、CD4⁺T細胞の方が有意に高いことがわかった(B)。なお、BはAの抑制率を示している。* $P < 0.05$

あるいはOVA protein存在下に混合培養し、培養上清中のIFN- γ を測定した。その結果、IL-17処理をすることにより、CD8⁺T細胞およびCD4⁺T細胞のいずれにおいても、IFN- γ 産生が抑制されていることがわかった(図8)。したがって、IL-17は樹状細胞からのサイトカイン産生や表面分子発現を介してT細胞活性化を負に制御していることが明らかとなった。

最後に、今回の実験系ではIL-17による前処理時間が16時間と長いことから、IL-17の作用が直接樹状細胞に作用しているのか、IL-17刺激による二次的物質の産生によるものなのか明らかとするため、抗IL-17抗体を用いて検討を行った。その結果、IL-17処理16時間後の培養上清から抗IL-17抗体でIL-17の作用を阻害したものでBMDCsを処理した際にも、樹状細胞活性化の抑制が認

められた。このことから、IL-17は樹状細胞へ作用し、抑制性の二次的物質の産生を促していることが明らかとなった。次に、IL-17の樹状細胞への直接的な関与を検討するため、蛋白質合成阻害剤であるCycloheximide(CHX)を用いて実験を行った。結果として、CHX処理時においてもIL-17処理によるサイトカイン発現の抑制が認められた。したがって、IL-17による樹状細胞活性化の抑制は、IL-17によって産生が誘導される抑制性の二次的物質と、IL-17の直接的な樹状細胞への作用の双方がもたらしていると考えられた。ここで、IL-17処理後の活性化樹状細胞において産生が亢進している抑制性サイトカインであるIL-10の関与について、IL-10KOマウス由来の樹状細胞を用いて検討したところ、IL-10の若干の関与は認められたもののIL-10以外の抑制因子の存

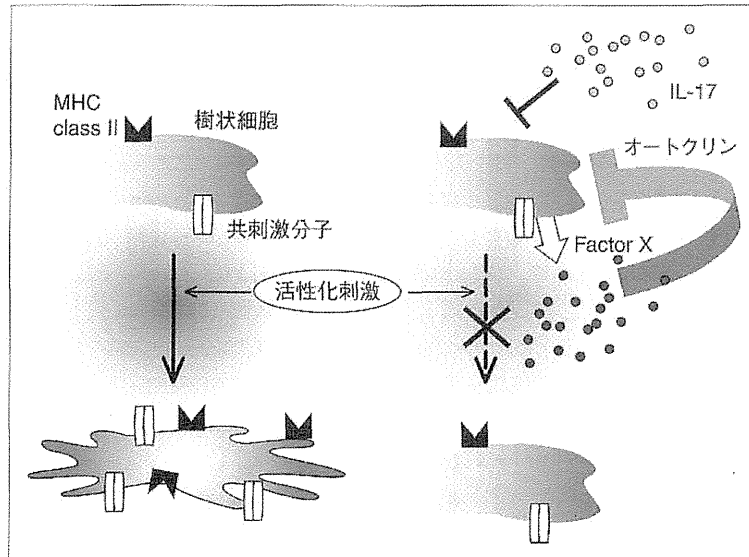


図9 IL-17は直接および二次的に樹状細胞に働きかけてその作用を発揮するCHXや抗IL-17抗体を用いた実験より、IL-17の活性化抑制効果は樹状細胞に直接作用する経路と、IL-17刺激によって樹状細胞が産生するなんらかの物質による経路があることがわかった。

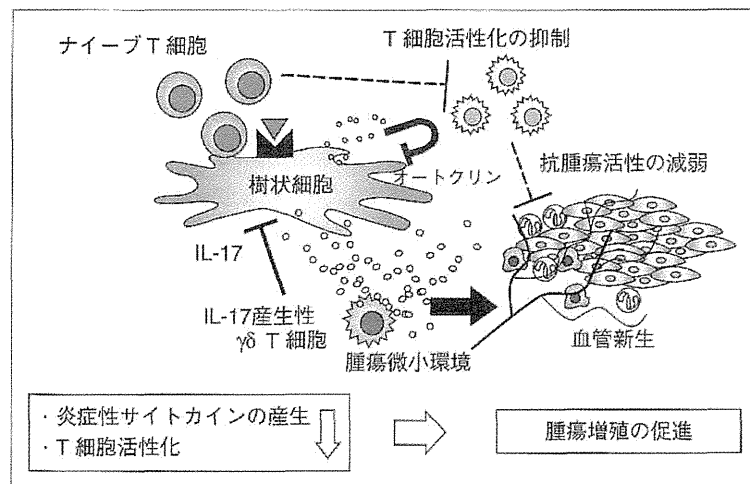


図10 IL-17の新たな腫瘍増進促進機構

IL-17は腫瘍微小環境において、血管新生の亢進作用を介してprotumor効果を増すだけでなく、樹状細胞の機能抑制を介したT細胞応答の負の制御作用を介しても担癌生体における免疫抑制を誘導していると考えられる。今後の癌治療法の開発において、IL-17シグナルを介した樹状細胞の機能制御も克服すべき重要なターゲットの一つとして期待される。

在が示唆された(図9)。

本研究結果より、IL-17は腫瘍微小環境において、血管新生の亢進作用を介してprotumor効果を増すだけでなく、樹状細胞の機能抑制を介したT細胞応答の負の制御作用を介しても担癌生

体における免疫抑制を誘導していると考えられる。したがって、今後、癌治療法の開発において、IL-17シグナルを介した樹状細胞の機能制御も克服すべき重要なターゲットの一つとして期待される(図10)。

ま と め

Th1, Th2細胞とは異なる新たなThサブセットとしてTh17細胞が発見されたことで、新たな免疫バランスのパラダイムが提唱され、Th17細胞だけでなく、CD8⁺ T細胞やγδ T細胞などが産生するIL-17が免疫関連疾患に強く関与することが明らかとなってきている。これまで、Th1/Th2細胞バランスのみでは説明しえなかった現象もTh17細胞を考慮することで明らかとなりつつある。われわれが見出したIL-17の樹状細胞を介した免疫抑制がどのような機序で免疫疾患に影響を与えるかは、今後の解析を待たなければいけないが、腫瘍局所においては、新生血管形成を促進すると同時に、T細胞を介した抗腫瘍免疫を抑制し、結果的にはprotumor因子として作用していると考えられる。Th1, Th2, Th17細胞、あるいはTregのバランス制御機構を解明することによって、自己免疫疾患のみならず、アレルギーや癌などの発症機序の解明や、治療法の開発が進展するものと期待される。

文 献

- 1) Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993; 150 : 5445.
- 2) Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to novel cytokine receptor. *Immunity* 1995; 3 : 811.
- 3) Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21 : 467.
- 4) Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK, et al. Functional cooperation between interleukin-17 and tumour necrosis factor-α is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J Biol Chem* 2004; 279 : 2559.
- 5) Park H, Li Z, Yand XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6 : 1133.
- 6) Sprent J, Surh CD. Cytokines and T cell homeostasis. *Immunol Lett* 2003; 85 : 145.
- 7) Tan JT, Ernst B, Kieper WC, et al. Interleukin (IL)-15 and IL-7 jointly regulate homeostatic proliferation of memory phenotype CD8⁺ cells but are not required for memory phenotype CD4⁺ cells. *J Exp Med* 2002; 195 : 1523.
- 8) Min B, Yamane H, Hu-li J, et al. Spontaneous and homeostatic proliferation of CD4 T cells are regulated by different mechanisms. *J Immunol* 2005; 174 : 6039.
- 9) Tajima M, Wakita D, Noguchi D, et al. IL-6-dependent spontaneous proliferation is required for the induction of colitogenic IL-17-producing CD8⁺ T cells. *J Exp Med* 2008; 205 : 1019.
- 10) Laugowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature* 2006; 442 : 461.
- 11) Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, et al. IL-17 enhance the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J Immunol* 2005; 175 : 6177.
- 12) Wakita D, Sumida K, Iwakura Y, et al. Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor by promoting angiogenesis. *Eur J Immunol* 2010; 40 : 1927.
- 13) Satoh T, Tajima M, Wakita D, et al. The development of IL-17/IFN-γ double producing CTLs from Tc17 cells is driven by epigenetic suppression of Socs3 gene promoter. *Eur J Immunol* 2012; 42 : 2329.
- 14) Ashino S, Wakita D, Shiohama Y, et al. A T(h)17-polarized cell population that has infiltrated the lung requires cells that convert to IFN-γ production in order to induce airway hyperresponsiveness. *Int Immunol* 2010; 6 : 503.

臨床編

大腸癌における免疫療法

Immunotherapy for colorectal cancer

近畿大学医学部外科¹ 同 腫瘍免疫等研究所²奥野清隆¹ 杉浦史哲¹ 助川 寧² 井上啓介¹

【ポイント】

- ◆ 大腸癌は増殖速度が緩徐で免疫原性の高いものが多く、腫瘍局所にリンパ球浸潤の強い大腸癌は予後良好である。
- ◆ 抗体は抗 VEGF 抗体、抗 EGFR 抗体のみでなく、エフェクター T 細胞の活性増強の抗体（抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体）が今後、期待されている。
- ◆ ペプチドワクチンは多種カクテルの臨床効果が高く、ペプチド免疫応答性と予後が相関する傾向が強い。

臨外 68(8) : 934~940, 2013

はじめに

大腸癌はリンパ球浸潤が強く、癌局所で免疫応答が惹起されていることは、後述するように多くのエビデンスが報告されている。大きな腫瘍塊を形成し、骨盤内臓全摘術を行わなければ除去できない場合も、意外と遠隔転移が少なく 40~50% 近い 5 年生存が得られる。また、欧米で多い MSI (microsatellite instability) 陽性大腸癌では低分化型腺癌が多く、多発、多重癌が好発しながらも局所免疫反応が強く意外と予後が良好、など同じ門脈系の消化器癌でも胃癌とは明らかに様相を異にする。最近抗体療法も細胞増殖シグナルに関与する分子標的ばかりでなく、抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体など抗腫瘍エフェクターの抑制機構を阻害する抗体薬が登場し、まさに免疫療法としての側面が明らかになってきた。

また、マイクロアレイによる網羅的遺伝子解析により多くの大腸癌関連抗原からのペプチドが同定され、盛んに臨床研究がなされている。まだ症例数は十分ではないものの臨床的意義が次第に明らかにされてきている。

このように POC (proof of concept) が明確な免疫

療法が登場しており、明らかにこれまでの免疫療法とは一線を画する時代に入ってきた。本稿では、大腸癌の免疫学的特性に関する最新のレビューを紹介したのちに、臨床応用が盛んに行われている抗体療法、さらにわれわれが行っているがんペプチドワクチン療法の現状と今後の展望について解説する。

大腸癌の免疫学的特性

大腸癌は成長速度が比較的緩徐 (slow-growing tumor) で、遠隔転移 (肝、肺転移) がなければ手術単独でも 70% 以上の 5 年生存率が得られる比較的前後の良好な腫瘍である。その理論的根拠として、従来より免疫学的機序の関与が報告されている。間質 (線維芽細胞、内皮細胞、リンパ球、マクロファージ) が豊富で、腫瘍内のリンパ球浸潤程度が予後と相関する、という研究結果が Jass の報告 (1986)¹⁾ 以来、数多くみられる (表 1)。なかでも Naito ら³⁾ は T 細胞浸潤部位を癌巣辺縁 (margin)、癌間質内 (stroma)、癌細胞上皮内 (cancer cell nests) に細分類し、癌細胞上皮内に浸潤した CD8 陽性 T 細胞が予後良好な因子であることを報告した。

表 1 大腸癌における腫瘍浸潤リンパ球と予後の関連

研究者 (年)	症例数	腫瘍浸潤リンパ球の存在部位	無再発生存率 (%)	全生存率 (%)	追跡期間
Roncucci (1996)	397	腫瘍辺縁	NR	直腸癌: 62% vs 36% 結腸癌: 61% vs 54%	5年
Ropponen (1997)	195	辺縁, 間質	HR 0.72 ($p < 0.05$)	HR 0.55 ($p < 0.05$)	14年
Naito (1998)	131	辺縁 間質 癌上皮内	NR	HR 0.91 (NS) HR 0.81 (NS) HR 0.54 ($p < 0.05$)	5年
Nielsen (1999)	584	腫瘍辺縁	NR	HR 0.66 ($p = 0.03$)	5年
Nanni (2002)	263	間質	65% vs 58% ($p = 0.2$)	81% vs 72% ($p = 0.09$)	4年
Funada (2003)	97	辺縁, CD8 ⁺ T	NR	92% vs 72% ($p < 0.05$)	5年

HR: hazard ratio (ハザード比), NR: not reported (記載なし), NS: not significant (有意差なし)

(Okuno K, et al, 2012, 文献2 より引用)

最近, Galon のグループ⁴⁻⁶⁾ は多くの大腸癌サンプルから腫瘍部ならびに先進部の組織マイクロアレイを用いて浸潤リンパ球の表面マーカー解析を行い, 脈管侵襲や神経浸潤の有無とキラー T 細胞 (CD3⁺CD8⁺), メモリー T 細胞 (CD45RO⁺) 浸潤が逆相関, すなわちこれら T 細胞の浸潤が高度であると脈管侵襲ならびに神経浸潤が起きにくく, さらに遠隔転移が抑制されるという結果を報告している. ことにエフェクターメモリー T 細胞 (TEM) は長期にわたり腫瘍局所に存在し, 再発を抑制する重要な免疫監視機構であると結論付けている⁵⁾. また, ヘルパー T 細胞も Th1 優位の反応が誘導されることが脈管侵襲の抑制, 転移抑制につながり, Th2 反応は有意な予後因子とはならないことも遺伝子発現解析を用いて証明した⁶⁾. 一方で, 腫瘍形成において腫瘍細胞が免疫監視機構の感受性を規定する免疫編集 (immuno-editing) と呼ばれる過程を経て免疫逃避形質を獲得していることや, 腫瘍近傍には免疫抑制的に働く Treg (regulatory T cells) や MDSC (myeloid derived suppressor cells) などの抑制性細胞群や TGF- β , IL-10 などの免疫抑制性サイトカインが存在するという事実も念頭に置かなければならない (図 1).

また欧米では, ミスマッチ修復遺伝子の異常による遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC) に代表される MSI 陽性大腸癌が全体の 15% を占めるとされ, これらは比較的低位型腺癌が多く, 癌が多発することが多いが, その予後は意外と良好であり, その理由として MSI によって生じた遺伝子変異が免疫原性を発揮して周囲に T リンパ球浸潤を誘導するため⁷⁾ と考えられている.

大腸癌の抗体療法

■作用機序

抗体が抗腫瘍効果を発揮する機序には, ①腫瘍細胞上のレセプターに結合することで本来の増殖シグナルの阻害を引き起こす, ②血管内皮細胞の増殖因子とそのレセプターに結合することで腫瘍血管新生を阻害する, ③腫瘍細胞上の抗原に結合した抗体の定常 (Fc) 部分に NK 細胞やマクロファージの Fc 受容体が結合し, 抗体依存性細胞傷害反応 (antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC) が誘導される, ④腫瘍細胞上の抗原に結合した抗体により活性化された補体依存性の細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity: CDC), ⑤前項の機序で活性化された補体 (C3b) に NK 細胞やマクロファージの受容体を介した補体依存性細胞傷害反応 (complement-dependent cellular cytotoxicity: CDCC), ⑥免疫細胞のレセプターやリガンドに結合し, そのエフェクター活性を増強させる, などに分類される.

■抗 VEGF (vascular endothelial growth factor) 抗体 (ベバシズマブ: Bmab)

VEGF-A に対するヒト化モノクローナル抗体で, ヒト IgG1 由来の定常 (Fc) 部 (90~95%) とマウス由来の抗原結合部位から構成される. Bmab は VEGF のいずれのアイソフォームも認識し阻害することで, VEGFR 経路の活性化を阻害する. その結果, 間接的な腫瘍縮小とともに, 脈管構造と血管透過性の正常化に伴う化学療法剤の移行性向上などの機序が考えられている.

切除不能進行大腸癌における IFL 療法への Bmab

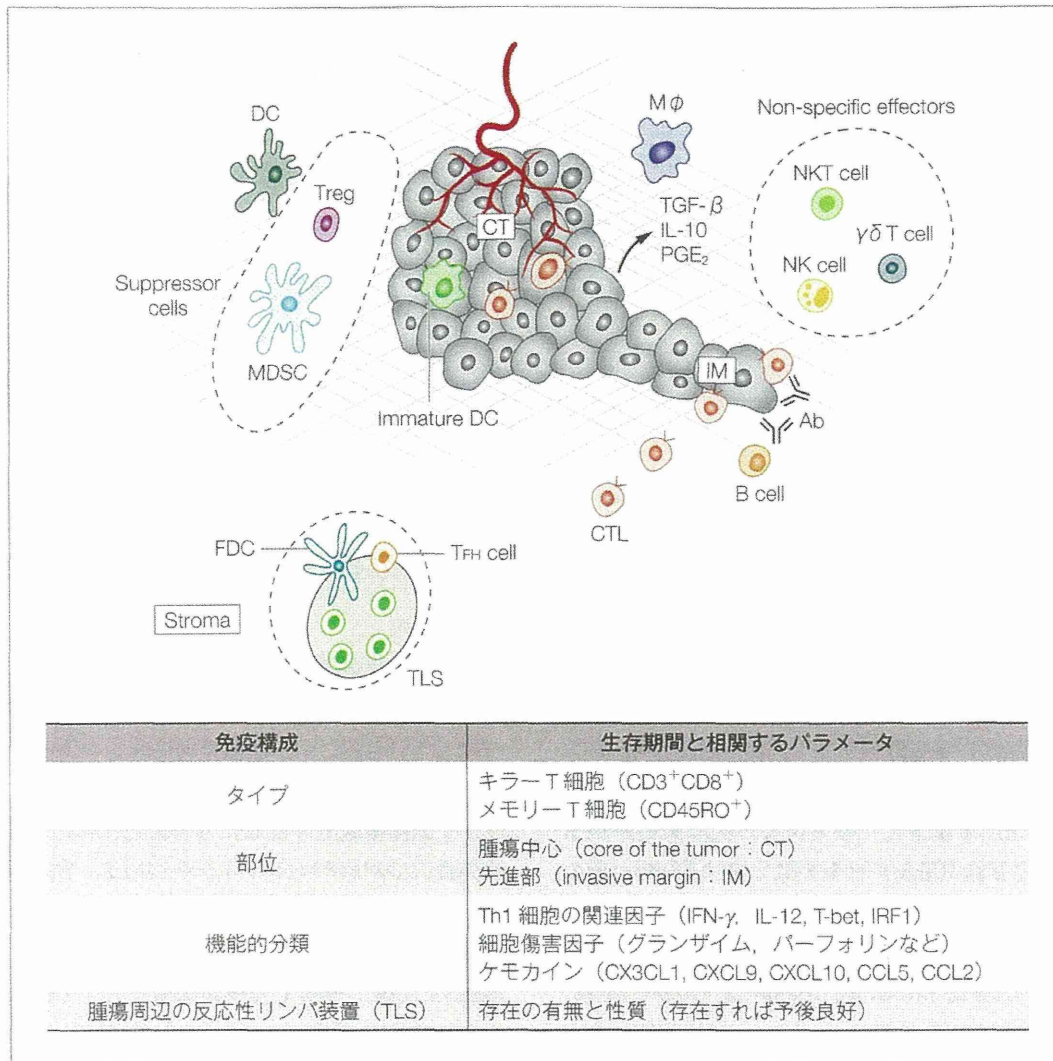


図1 大腸癌組織における免疫構成と予後との関連

DC : dendritic cells, Treg : regulatory T cells, MDSC : myeloid derived suppressor cells, TLS : tertiary lymphoid structure, FDC : follicular dendritic cells, TFH : follicular T helper

(Fridman WH, et al, 2012, 文献4より改変して引用)

の追加効果を検証する第Ⅲ相試験 (AVF2107g 試験)、既治療例での FOLFOX4 への追加効果を検証する第Ⅲ相試験 (E3200 試験) では、いずれも Bmab の上乘せ効果が認められた。さらに最近のトピックスは、昨年米国臨床腫瘍学会 (ASCO2012) において、切除不能進行再発大腸癌に対するファーストライン治療でペバシズマブを含むレジメンを用いた後に病勢進行した場合、セカンドライン治療で別の抗癌剤とペバシズマブを含むレジメンを使用すると、ペバシズマブを継続しない場合と比べて、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長できることが明らかとなった第Ⅲ相試験 (ML18147)⁸⁾ である。これまでの化学療法剤では PD となれば投与を打ち切るべきとこ

ろ、継続投与が生存期間の延長に寄与する場合もあるという意味で注目すべき結果であり、BBP (bevacizumab beyond progression/PD) と称されている。

■抗 EGFR (epidermal growth factor receptor) 抗体 (セツキシマブ : Cmab, パニツムマブ : Pmab)

EGFR はレセプター型チロシンキナーゼであり、HER/ErbB ファミリーに属し HER1 または ErbB1 と呼ばれる。これに EGF, TGF-α などのリガンドが結合すると二量体を形成し、細胞内チロシンキナーゼドメインの自己リン酸化が起こり、RAS/RAF/MAPK 経路を始めとする細胞増殖経路が活性化されるが、EGFR 抗体はこのリガンド結合を競合的に阻害し、

表2 セツキシマブ (Cmab) とパニツムマブ (Pmab) の比較

	セツキシマブ (Cmab)	パニツムマブ (Pmab)
抗体様式	キメラ抗体	完全ヒト化抗体
IgG サブクラス	IgG1	IgG2
投与スケジュール	毎週投与	2週間に1回投与
投与量	400 mg/m ² (loading) 250 mg/m ²	6 mg/kg
前投薬	必要	基本的に不要
KRAS status	Wild が望ましい	Wild のみ
3rd line 以降の単剤での奏効率 (KRAS wild only)	13% (CO.17 試験)	17% (20020408 試験)
皮膚障害 (>Grade 3)	88.6 (11.8%)	90 (14%)
低 Mg 血症 (>Grade 3)	5.8%	3%
EGFR との親和性	高い (Kd=10 ⁻¹⁰ M)	より高い (Kd=5×10 ⁻¹¹ M)

EGFR のシグナル伝達を遮断する。その抗体には Cmab と Pmab がある (表 2)。その作用機序に基づけば、約 40% にみられる KRAS 変異 (ほとんどがコドン 12, 13 の点突然変異) を有する大腸癌の場合、上流で EGFR を阻害しても下流での変異蛋白が恒常的に活性化され増殖シグナルを出し続けるため、その阻害効果が得られないと考えられる。事実、複数の大規模臨床試験 (Cmab は CRYSTAL 試験, OPUS 試験, NCICCTG CO.17 試験, Pmab は PRIME 試験, 20020408 試験など) において KRAS 遺伝子変異を有する大腸癌では臨床効果が得られなかった。現在、KRAS 遺伝子変異検査 (コドン 12, 13) は保険承認されており、これらの抗体を投与する場合にはその検査を行い、KRAS status を確認して使用することが推奨されている。

■抗 CTLA-4 抗体, 抗 PD-1 抗体の展望

癌細胞は免疫監視機構をすり抜けて生育する過程、すなわち免疫編集において様々な免疫抑制能を獲得している。したがって、キラー T 細胞 (CTL) による特異的免疫療法を成功させるためには、その抑制機構を解除する必要がある。最近、その作用を有する抗体が臨床効果を発揮して注目を集めている (図 2)。

CTL は誘導過程において樹状細胞 (DC) 上のクラス I 組織適合性抗原 (MHC-class I) と抗原を認識するが、その活性化には同時に B7-1 (CD80) と B7-2 (CD86) との結合を必要とする。T 細胞上の CD28 との結合が活性化シグナル、CTLA-4 との結合が抑制性

シグナルである。最近、悪性黒色腫に対して抗 CTLA-4 抗体 (イピリムマブ: ipilimumab) を投与することによって CTL 活性が増強し、抗腫瘍効果が得られたことが報告され⁹⁾、注目を集めている。さらに PD-1 受容体は活性化した T 細胞表面に表出するが、癌細胞上のリガンド PD-L1 や PD-L2 と結合することによって T 細胞活性が低下する。抗 PD-1 抗体はその抑制機構を阻害するために開発され、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎癌で効果が報告されている¹⁰⁾。これらの抗体は大腸癌の治療への応用が検討されており、今後その結果が大いに期待される。

大腸癌のペプチドワクチン療法

■標準療法抵抗性の再発大腸癌に対するペプチドワクチン+UFT/LV 療法

1. オンコアンチゲン由来の 2 種ペプチド

中村祐輔教授 (シカゴ大学, 元東大医科研) らは cDNA マイクロアレイの手法を用いて網羅的遺伝子解析を行い、癌腫に特異的に高発現し、さらに細胞増殖に重要な役割を果たしていると考えられる遺伝子を多数同定した。それらからキラー T 細胞 (CTL) の標的となるような HLA クラス I、これも前項で述べたように日本人に多く存在する HLA-A2402 に結合しうるペプチドを探索し、新規がん抗原 (オンコアンチゲン) を同定した。大腸癌を例に挙げれば RNF43 (Ring finger protein 43), TOMM34 (34 kDa-translocase of the outer mitochondrial membrane) など

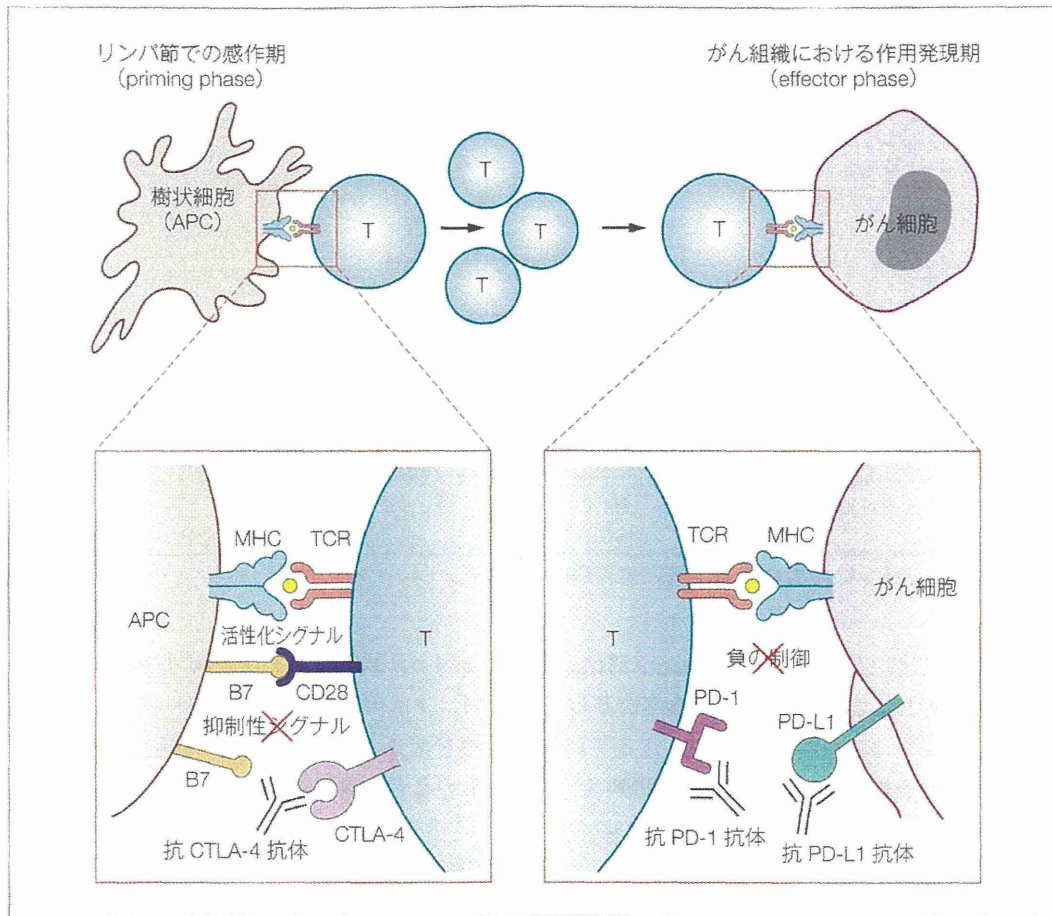


図2 抗腫瘍免疫療法におけるCTLA-4とPD-1シグナルの阻害効果

キラーT細胞(CTL)は癌細胞上のMHCと癌抗原をT細胞レセプター(TCR)で認識するが、このシグナル(1st signal)のみでなく補助分子のシグナル(2nd signal)でその活性が調節されている。CTLA-4抗体はCTL上のCTLA-4分子をブロックすることで抑制性シグナルを阻止してCTL活性シグナル増強に働く(感作期)。また、作用発現期では癌細胞上のPD-L1とCTL上のPD-1の結合(負の制御機構)をブロックすることで癌細胞の免疫逃避機構を打ち破り、結果的にCTL機能が発揮される。(Ribas A, 2012, 文献10より改変して引用)

あり、彼らの解析では大腸癌サンプルならびに大腸癌細胞株の約80~90%に発現がみられるが正常組織は精巣を除いてほとんど発現がないことが確認された。これらはがん免疫療法の理想的な抗原であり、誘導されたCTLは大腸癌細胞を特異的に傷害するが正常組織は傷害しない(精巣では抗原は発現するが、クラスI抗原の発現がないためCTLの攻撃は免れる)。われわれは彼らとの共同研究で標準療法抵抗性となった進行・再発大腸癌のうちHLA-A24陽性患者を対象にRNF43, TOMM34の2種類のペプチドと経口抗癌剤テガフル・ウラシル/ロイコポリン(UFT/LV)を併用するがんペプチド免疫化学療法を行った。施行された21例のうち、プロトコルの規定投与に達しなかった2例を除くとSD 16例、PD 3例であり、無増悪生存期間(PFS)の中央値は7.2か月、全生存期間

(OS)の中央値は24.4か月という結果であった。さらに興味深いのはこの21例のうち、RNF43, TOMM34のCTL誘導能との関連であった。すなわち、いずれの抗原に対してもCTLが誘導された群ではそうでなかった群に比べて生存期間が延長する傾向があり、特に双方にCTLが誘導された群はどちらか一方に誘導された群、あるいは全くCTLが誘導されなかった群に比較して有意に生存期間が延長していた¹¹⁾(図3)。われわれの施設では2種類の大腸癌関連ペプチドワクチンを用いたが、齋ら(山口大)は同様に進行再発大腸癌患者に上記のRNF43, TOMM34に加えてKOC1, さらに腫瘍新生血管を傷害するために血管内皮細胞受容体(VEGFR1, VEGFR2)ペプチドを加えた5種類のペプチドカクテルとFOLFOXを併用する免疫化学療法を行ったところ、ワクチン8回投与時に3種類以

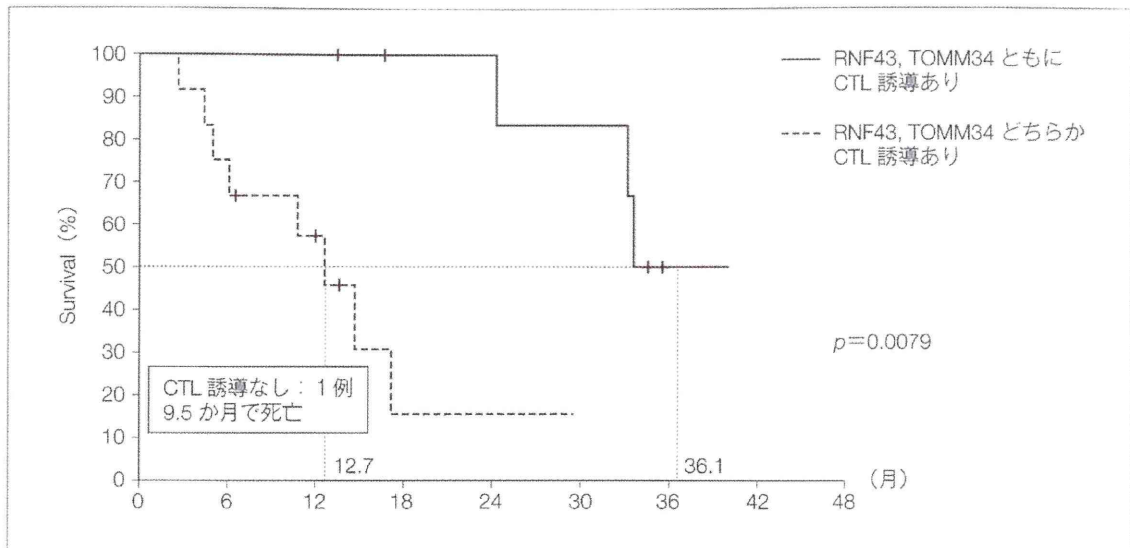


図3 ペプチドワクチンによる CTL 誘導能と生存期間の関連

上のペプチドに対して CTL 反応が得られた症例は、そうでなかった症例に比較して有意に長期生存が得られたと報告している¹²⁾。

2. 7種ペプチドカクテル (オンコアンチゲン由来ペプチド5種と VEGFR 由来ペプチド2種)

2種類のペプチドと UFT/LV による臨床試験では良好な生存期間が得られたとはいえ、RECIST 基準での CR, PR 例は認められなかった。そこで2011年11月より7種ペプチドカクテルと UFT/LV による第 I/II 相試験を実施した。これは山口大の5種ペプチド + FOLFOX 第 I 相試験、欧州の13種類のペプチドカクテル (IMA910) 第 II 相試験を参考にすれば多種カクテルで有害事象は増大することなく、より大きな臨床効果が期待できると判断したからである。実施された30例中 PR 3例, SD 15例 (うち OR 3例) が認められ、MST 10.8 か月という結果であった。これらは全例、FOLFOX, FOLFIRI (+分子標的薬) の標準療法に抵抗性となった他院からの紹介であり、それらのなかで肺、肝転移巣の縮小 (PR) が得られたことは大きな成果と考えられた。その後のシリーズでは2012年5月より7種ペプチドワクチンのみの臨床試験を開始した。24例に実施された現在では PR 例はなく、MST 8.3 か月という結果であった。これらはいずれも単アームの臨床研究であるため、比較はできないが UFT/LV 併用のほうが臨床効果が高いように思われた。また、最近報告された CORRECT 試験¹³⁾ は、これらと背景因子が類似した regorafenib (マルチキナーゼ阻害薬) 群とプラセボ群のランダム

化比較第 III 試験であるが、MST は regorafenib 群 6.4 か月、プラセボ群 5.0 か月であったことを考えても7種ペプチドカクテル (±UFT/LV) の成績は遜色ないものと考えられた。

■Stage III 大腸癌の術後アジュバント療法

ペプチドワクチンの作用機序や特徴を考えれば、本来は術後アジュバントの再発予防の目的で用いるのが最適と考えられる。そこで現在 Stage III 大腸癌を対象に、術後にペプチドワクチン + UFT/LV を投与するランダム化比較試験を開始している。HLA-key open という手法 (わが国では HLA-A24 が全人口の 60% を占めるため、全例投与すれば 60% が適合例、残り 40% が非適合となり、理論的には 6:4 に自然に割り振られる) を用いて one arm で、primary endpoint は 3年無再発生存率である。これまで 32例 (IIIa 19例, IIIb 13例) に対して術後 6クール (30週) 投与した。現在、再発例は 6例 (IIIa 2例, IIIb 4例) に認められているが HLA-key open が開示されていないため、HLA status は不明である。今後さらなる症例集積とともに観察を続けていくが feasibility study としては安全性、実行性に問題なく、今後は HLA-A24 症例を対象に大規模な pivotal study を計画している。

おわりに

大腸癌の免疫療法についてその理論的背景を解説し