

図1 担癌生体内における免疫逃避機構

腫瘍は自身の生存や増殖に有利な微小環境を形成し、異常な増殖を可能にしている。筆者らは、腫瘍内微小環境において、①制御性T細胞 (Treg)、②骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC)、③IL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞 (Ty δ 17) が誘導され、おのおの癌免疫監視機構からの逃避や腫瘍増殖の維持に関与していることを見いだしている。

カインの影響で免疫抑制性 MDSC (M Φ -ImC と Neut_{seg}-ImC) へと形質変換し、非常に強い免疫抑制を示すことを証明している。従って、真の MDSC は M Φ -ImC と Neut_{seg}-ImC のみで、これらの MDSC をターゲットにした新たな癌治療も考えられる。事実、我々は抗 IL-6R 抗体と GEM の併用投与により、免疫抑制を担う M Φ -ImC と Neut_{stab}-ImC が選択的に除去され、担癌生体の T 細胞応答が増強され、より効果的な抗腫瘍免疫が誘導されることを証明した (図 1-②, 図 2)¹²⁾。

3. 癌組織に浸潤した IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞は protumor 細胞である

免疫バランス制御の新しいパラダイムの提唱、すなわち、Th1/Th2 細胞以外の Treg/Th17 細胞の発見によって、従来は考えることができなかった免疫調節機構を自己免疫病や担癌生体内で再検討する必要性が出てきた。BALB/c マウス腫瘍組織内に浸潤する IL-17 産生細胞群を調べてみると、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分かった。この $\gamma\delta$ T 細胞は、皮膚常在性 $\gamma\delta$ T 細胞ではなく、全身循環している $\gamma\delta$ T 細胞であり、腫瘍組織へ浸潤後に、TCR を介した

抗原刺激、NKG2D を介した補助刺激、あるいは癌微小環境で産生される IL-6, TGF- β , IL-23 の刺激を受け Ty δ 17 に分化することが明らかにされた¹⁰⁾。IL-17KO マウスでは、メチルコラントレン誘発 carcinoma の形成が腫瘍血管の新生とともに抑えられるので、IL-17 は腫瘍血管新生促進を介して、発癌を促進する因子と考えられる (図 1-③)。また、筆者らは、IL-17 の扁平上皮癌誘発における促進効果は、遺伝子支配されており、Th2 マウスである BALB/c では、発癌初期における Ty δ 17 細胞の浸潤と並行して、癌幹細胞様細胞の異常増殖、慢性炎症の遷延化ならびに carcinoma の形成が認められるのに対して、Th1 マウスの C57BL/6 マウスにおいては、Ty δ 17 細胞よりも、Th17 細胞が浸潤し、皮膚の肥厚、炎症は早期に沈静化し、Carcinoma は形成されず、Fibrosarcoma のみが誘発されることを見出している (図 3)。炎症の質の違いと異なる組織癌の発生に関する興味深い知見である。Th17, Tc17, Ty δ 17 等の IL-17 産生細胞が発癌や癌の増殖過程において、protumor, antitumor のいずれとして作用を示すのかという論争が続いたが、筆者らはそれに対する解答を Tc17 を用いた研究で最近明らかにした¹³⁾。Tc17 細胞は IL-17 産生を介し

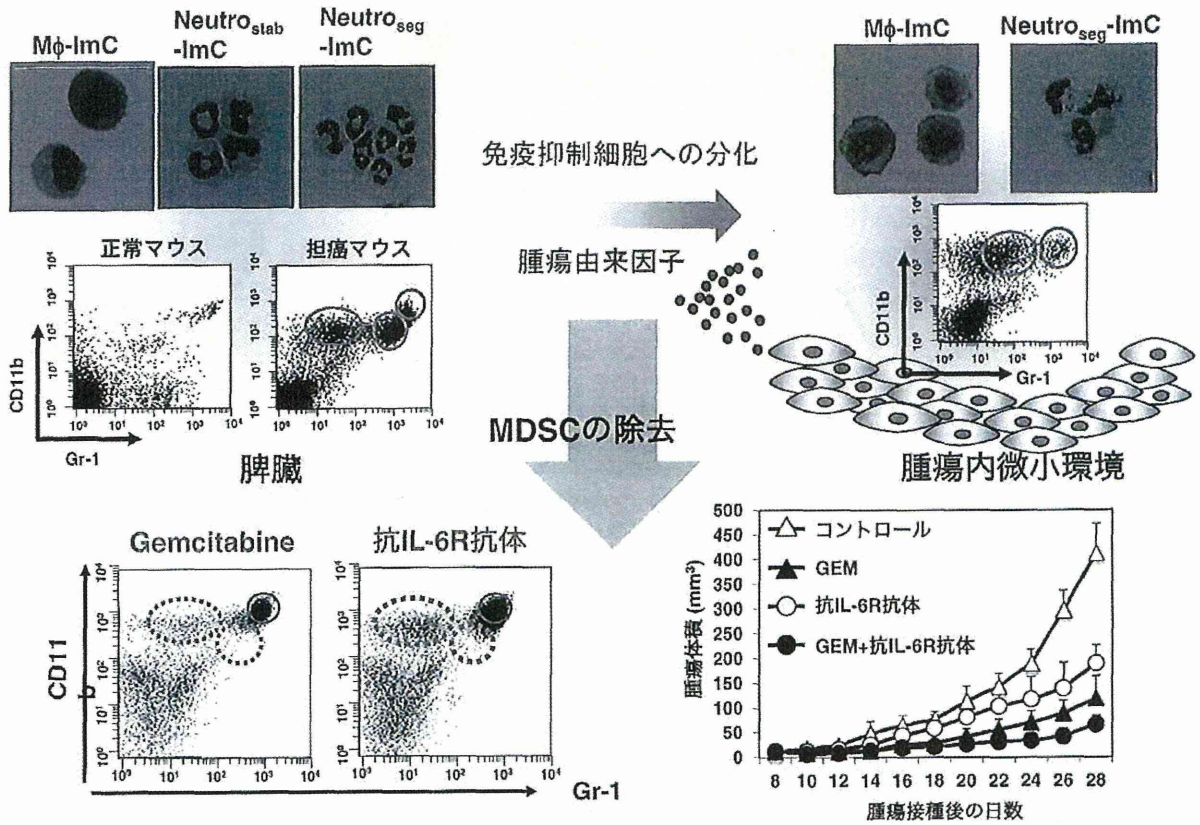


図2 担癌生体におけるミелоイド由来免疫抑制細胞
 担癌生体内で異常増殖する CD11b⁺Gr-1⁺ 細胞は免疫抑制細胞として、MDSC と総称されているが、脾臓内では免疫抑制能を示さない Neut_{stab}-ImC, Neut_{stab}-ImC, 免疫抑制能を有する Mφ-ImC の3種のサブセットが存在する。これらの細胞は、腫瘍内環境に曝されることによって強い免疫抑制能を有した Neut_{seg}-ImC, Mφ-ImC へと分化する。また、抗 IL-6R 抗体と Gemcitabine (GEM) の併用投与により、MDSC が除去され、抗腫瘍免疫を増強し、腫瘍増殖を抑制することができる。

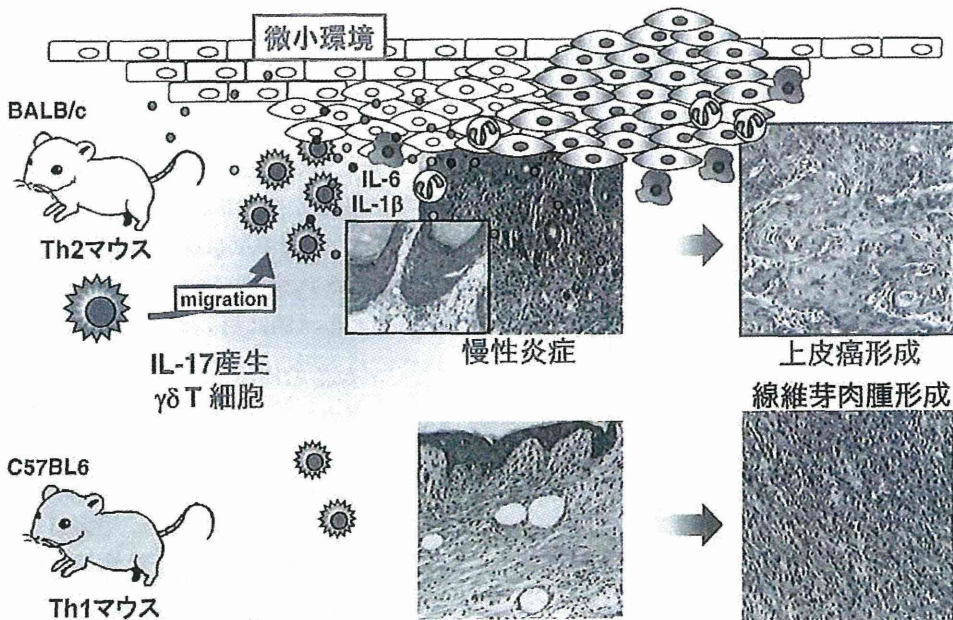


図3 IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞は発癌プロモータ細胞 (protumor cell) として働く
 発癌過程の局所組織では、IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞が浸潤し、慢性炎症を誘起することで上皮癌の発生の促進に寄与している。IL-17 を介した炎症応答制御は強い遺伝子支配を受け、Th2 マウスである BALB/c マウスでは IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞が誘導され、上皮癌が発生するのに対し、Th1 マウスである C57BL/6 マウスでは IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の誘導は弱く、線維芽肉腫の発生が認められた。

てケモカイン産生を促し、炎症を惹起する能力は持つが、パーフォリンの発現もキラー活性も示さず、抗腫瘍活性は示さない。しかし、Tc17 が IL-12 の存在下などで Epigenetical に Plastic change (可塑的变化) を起こすと、IL-17 産生と同時に IFN- γ 産生能も獲得し、IFN- γ 依存的にパーフォリンを発現し、キラー活性を有する IL-17/IFN- γ double producing Tc17/IFN- γ 細胞に変換し、生体内においても Tc1 細胞と同等の抗腫瘍活性を示すようになる¹⁴⁾。すなわち IL-17 産生細胞は通常の微小環境では protumor として機能し、炎症や血管新生に関与する細胞であるが、Th1 環境下では可塑的变化を遂げ、組織傷害性能力を獲得、antitumor エフェクター細胞へと変換し抗腫瘍免疫にも関与すると思われる。Tc17, Th17 が IFN- γ のみを産生する Tc1 や Th1 に epigenetical 変化を遂げ effector 細胞になり得ることも報告されている。

II. Th1 主導免疫の導入による担癌生体免疫抑制の打破

上記のように、担癌生体には癌の増殖とともに癌のエスケープを助ける強い免疫抑制が誘導される。従って、がん患者に癌ワクチン療法を施行する場合には、如何にしてこの負の免疫監視機構を克服し、癌特異的キラー T 細胞 (Tc; CTL) を誘導するかが重要な課題となる。『腫瘍から浸潤リンパ球を濃縮して培養すると、リンパ球は存在するにも関わらず、数日で死滅し、混在する癌細胞のみが増殖してくる。しかし、ここに、一滴の IL-2 を加えると、癌を殺しながら増殖するキラー (LAK) が誘導される。』筆者が 30 数年前の学生時代に出くわした、セレンディビティーである (図 4)。その日から、IL-2 を産生するヘルパー T 細胞が腫瘍局所に存在すれば、担癌生体の免疫抑制は克服できるに違いないと考え、①樹状細胞 (DC) による癌抗原のプロセッシング、②ヘルパー T 細胞 (Th) による抗原認識、活性化、そして③癌特異的キラー T 細胞 (Tc; CTL) の強い活性化誘導までの、自然免疫から獲得免疫までの一連の反応が Th1 主導免疫を活性化できるタイプ 1 免疫依存的に進行する事が重要であることを提唱してきた⁴⁻⁶⁾。

IL-12, α -GalCel+IL-12, CpG, OK-432, Poly-I: C, Th1 細胞等が、タイプ 1 免疫を誘導する手段としてあげられ、TLR を介したリガンドとしては、CpG が最も優れた Th1 免疫誘導アジュバントと考

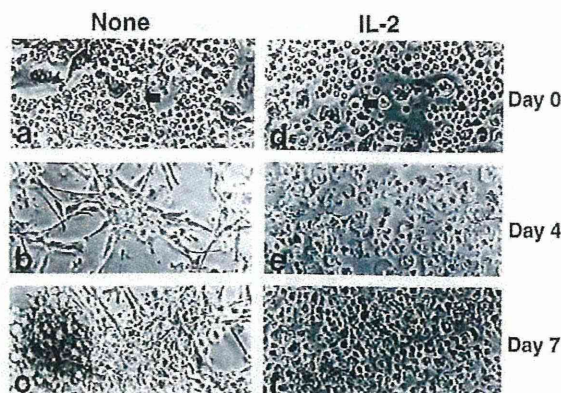


図 4 IL-2 を用いた腫瘍内浸潤リンパ球 (TIL) からの TIL-LAK の誘導

TIL からグラスウール附着性の癌細胞 (→で示した大型の細胞) を除去し、リンパ球 (癌以外の小型の細胞) が 8 割、癌細胞が 2 割程度混在した TIL を調整。通常培養 (a-c) では、リンパ球はすぐに消失し、7 日後には癌のみが単層に増殖する。癌微小環境におけるリンパ球の無力さを物語っている。しかし、IL-2 添加群 (d-f) では、癌が死滅し、7 日後にはリンパ球のみが増殖していた。増殖してきた細胞は、癌なら何でも殺し、正常細胞は傷害しないキラー細胞であり、TIL-LAK と呼ばれた。

えられる。事実、CpG をアジュバントとして癌抗原ワクチンを担癌動物に摂取することにより、非常に強い抗腫瘍免疫が誘導される。しかし、Treg の免疫抑制を打破できるという点においては、CpG よりも、癌特異的 Th1 細胞で Th1 主導免疫を導入する方が優れている⁶⁾。Th1 細胞と癌抗原を腫瘍近傍に投与することによって、担癌マウス生体に癌特異的 CTL を効率よく誘導でき、癌の完全治癒も誘導することができる⁴⁻⁶⁾。Th1 細胞は癌局所で生きたサイトカイン徐放剤の如く機能すると考えられる。OVA 遺伝子を仮想癌抗原として導入した EG7 癌細胞を摂取した C57BL/6 マウスに、OVA 特異的 Th1 細胞と OVA 仮想癌抗原タンパクでワクチン治療すると、癌細胞に MHC クラス II が発現しないにも関わらず癌は消失する (図 5 左)。これは、癌局所には MHC クラス II 抗原を発現した抗原提示細胞 (APC) が存在し、仮想癌抗原 OVA を腫瘍内あるいは近傍に投与すれば、APC が OVA を提示し、OVA 特異的 Th1 が癌局所に浸潤しやすい状況を作り出すことができるからである。Th1 細胞治療のメカニズムは、図 5 右に示すように 1) 癌抗原をプロセッシングした樹状細胞が所属リンパ節に移住し、Th1 細胞と相互作用する、2) 癌抗原を提示した樹状細胞により Th1 細胞が激しく分裂して、サイトカインを産生する、3) Th1 細胞の活性化が起こる所属リンパ節に、血中を循環する宿主 CD8⁺T 細胞

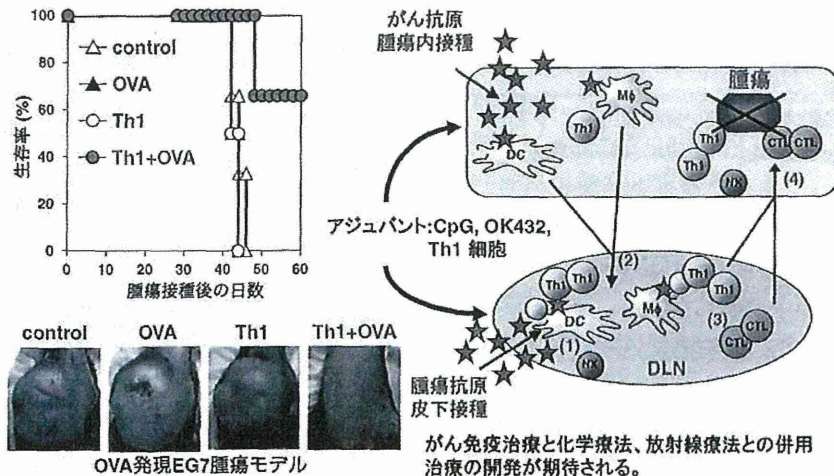


図5 がん免疫治療におけるTh1主導免疫の重要性

仮想がん抗原としてOVAを発現するEG7腫瘍細胞(MHC II陰性)の担癌マウスにOVA特異的Th1細胞, OVAタンパクを用いたTh1細胞治療を実施した。Th1細胞とOVAを接種した治療群において, 非常に強い抗腫瘍効果が確認された(左図)。Th1主導免疫によるがん治療では, 右図。(1)から(3)のがん所属リンパ節における樹状細胞の活性化を介したTh1細胞, CTLの誘導が重要なステップであり, 活性化したCTLが腫瘍局所へと浸潤して癌細胞を殺傷し, 治癒を誘導している。標準療法とTh1主導免疫が将来の理想的免疫治療になると考えられる。

が移住し, 癌特異的テトラマー陽性CTLが誘導される, 4) CTLが所属リンパ節から癌組織に遊走して癌組織を破壊する。従って, 癌局所で炎症をおこし, 所属リンパ節でTh1依存的免疫反応を惹起させることが癌特異的CTLの誘導および癌拒絶には不可欠と考えられる。Th1細胞治療の特筆すべき点は, 癌や所属リンパ節に誘導されるTregの増加, 蓄積をIFN- γ 依存的に抑制できる点である⁶⁾。また, Th1微小環境でTc17等も抗腫瘍エフェクターに変換させる利点も考えられる。既に, 放射線療法や化学療法(GEM)とTh1細胞治療との併用療法がより有効であることも確認している¹⁵⁾。最近, Th2細胞が産生するIL-4がMDSCの機能を調節して原発乳がんの転移を促進することも報告され, Th1主導免疫の導入が癌の転移や増殖抑制には重要であることが再度確認された¹⁶⁾。

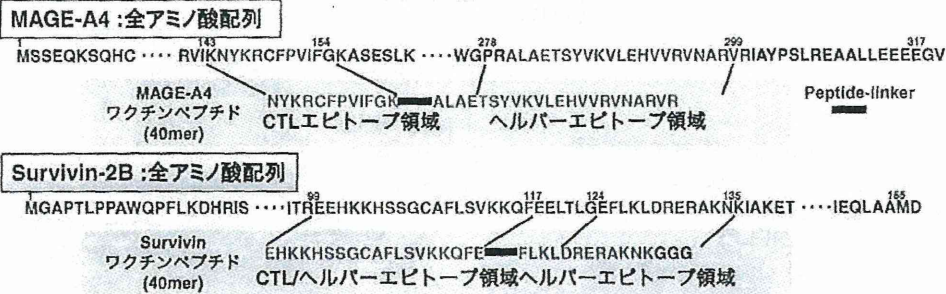
III. Helper/killer hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) ワクチンの開発と臨床研究への応用

CTLを軸とした癌免疫治療, すなわち, MHCクラスI結合性がん抗原ペプチドを用いた癌ワクチン療法, あるいは試験管内で誘導したCTLを用いた癌の細胞治療においては, メラノーマなどの癌種に対する有効例は示されているが, 当初期待されたほどの, 多くの癌に対する有効な治療効果は報告されていない¹⁷⁾。これは, ヒトCD8+CTLはIL-2の

産生が弱く, 生体内においても多くの癌細胞を殺すことなく, 短い寿命で特攻隊のように死滅して行くためであろうと想像される。しかし, MHCクラスI結合性がん抗原を用いた癌ワクチン療法においても, 癌は退縮しないが, 制癌剤との併用により, 患者のQOLが改善され, 癌とともに長期生存するlong SDの症例が報告された²⁾。完璧ではないが癌ペプチドには癌細胞増殖阻止効果があることは証明された。筆者は, 癌ワクチン・細胞治療の有効性を増強させるためにはCD4+ヘルパーT細胞が重要であることを一貫して提唱してきた⁴⁻⁶⁾。抗がん剤の投与によってlymphopeniaを誘導, CTLを移入しHomeostatic expansionでCTL増殖を促すことで, 優れたがん治療効果が期待できるとRosenbergらは報告しているが¹⁸⁾, この治療系においてもCD4+T細胞の混在が必要である事が述べられている。最近, 同グループが行っていた, CD8+T細胞に癌特異的TCR遺伝子とIL-12遺伝子を導入した癌の細胞治療で複数の死亡例が報告され, CD8+T細胞を非生理的条件下で過剰に活性化させる治療法の困難さが浮き彫りにされ, 今後, 癌特異的CD4+T細胞を用いた, より生理的な抗腫瘍免疫の活性化が重要な課題になると考えられる。米国においては, NY-ESO-1特異的なCD4+T細胞を用いた細胞治療が「癌に対するEndgame begins」というコメントと共に1例報告された¹⁹⁾が, 普遍的な癌特異的ヘルパーT細胞の誘導培養法は確立されていなかった

ヘルパーT細胞とキラーT細胞の両者を活性化できる人工長鎖がんペプチドワクチン

Helper/Killer Hybrid Epitope Long Peptide (H/K-HELP) 40mer



がん抗原	非小細胞癌	食道癌	大腸癌	胆道癌	黒色腫	卵巣癌	頭頸部癌	乳癌
MAGE-A4	28.4%	58.8%	30.0%	16.7%	20.0%	25.0%	42.9%	13.0%
Survivin	83.5%	70.6%	63.5%	-	98.4%	-	80.0%	93.6%

HLA 抗原	発現頻度		HLA 抗原	発現頻度			
	日本人	白人		日本人	白人		
MAGE-A4	DPB1*0501	64%	little	Survivin	DRB1*0101	10%	15%
	DRB1*1403	10%	0%		DR53	50% >	50% >
	DRB1*1501	20%	33%		DQB1*0601	30%	3%
	DRB1*1502	19%	0.7%		DPB1*050	64%	little
	DRB1*0101	10%	15%				

図6 Th1細胞とCTLの両者を活性化するH/K-HELPの開発

がん抗原であるMAGE-A4およびSurvivinについて、キラーエピトープとヘルパーエピトープをpeptide-linkerを用いて結合した40個のアミノ酸からなるロングペプチド(Helper/killer-Hybrid Epitope Long Peptide (H/K-HELP))を作出した。MAGE-A4, Survivinは多くの癌種で高頻度に発現が認められ、がん免疫治療の標的として非常に有用である。また、H/K-HELP作成に用いたキラーエピトープ、ヘルパーエピトープは様々なHLAアレルへの拘束性を確認しており、ほぼ100%の日本人に適応可能である有効ながんワクチンペプチドである。

た。

しかし、筆者らは最近、多くの日本人に汎用性のある数種のMHCクラスII癌抗原ヘルパーペプチドを単離し²⁰⁾、それらのペプチドを用いて癌特異的Th1細胞を容易に試験管内で誘導することに成功している。図6に示したように、MAGE-A4やsurvivinは多くの癌に発現している。さらに、我々は、癌特異的Th1細胞を誘導するためには、従来の15-24merのshortペプチドより、40merのロングペプチドが有効であることを見出し、ヘルパーエピトープとキラーエピトープを人工的に結合させたHelper/Killer-Hybrid Epitope Long Peptide (H/K-HELP)を作製した⁷⁾。筆者の最終ゴールはH/K-HELPとH/K-HELP特異的Th1細胞の両者を用いたTh1細胞治療であるが、それに先立ち、NEDOプロジェクトで、H/K-HELP癌ワクチンの安全性を確認するための第一相試験を北海道大学病院、札幌北楡病院、(株)バイオイミュランス、テラ(株)との共同研究で開始した。最終的には、東海大学、慈恵医大、近畿大、愛媛大、産業医科大とも連携し、全国的多施設共同ヘルパーコンソーシアムを構

築して本研究の推進を計った(図7)。第一相臨床研究の目的はH/K-HELPの安全性確認であり、副次目的は、癌ワクチン接種による免疫誘導効果のモニタリングである。マウス実験系においては、クラスII結合性ペプチド投与による抗腫瘍効果を誘導することは困難であったので、ヒト臨床試験においても、生体ペプチターゼで分解されてしまい、期待するペプチドワクチン効果は難しいのではないかと考えていた。しかし、OK-432とMontanideをアジュバントとして用いて、MAGE-A4-H/K-HELPおよびSurvivin-H/K-HELP癌ワクチン治療を施行したところ、驚くべきことに、従来のキラーT細胞をターゲットとしたショートペプチドに比べ、ワクチン投与後、早期に癌特異Th1細胞、Tc1細胞の活性化誘導が確認された。さらに、Th1依存的に誘導される、IFN-γ依存的にクラススイッチを起こす補体結合性のIgG1, IgG3サブクラスの癌特異的抗体の上昇も確認された(図8)⁷⁾。既に、第一相臨床研究は終了し、これまで評価可能患者11例中9例でH/K-HELP特異的な免疫反応が確認されている。この中には、トリプルネガティブの乳癌患者

癌抗原分子由来H/K-HELPを用いた新規癌ワクチン療法 — MAGE-A4 と Survivin H/K-HELP — 第I相臨床試験

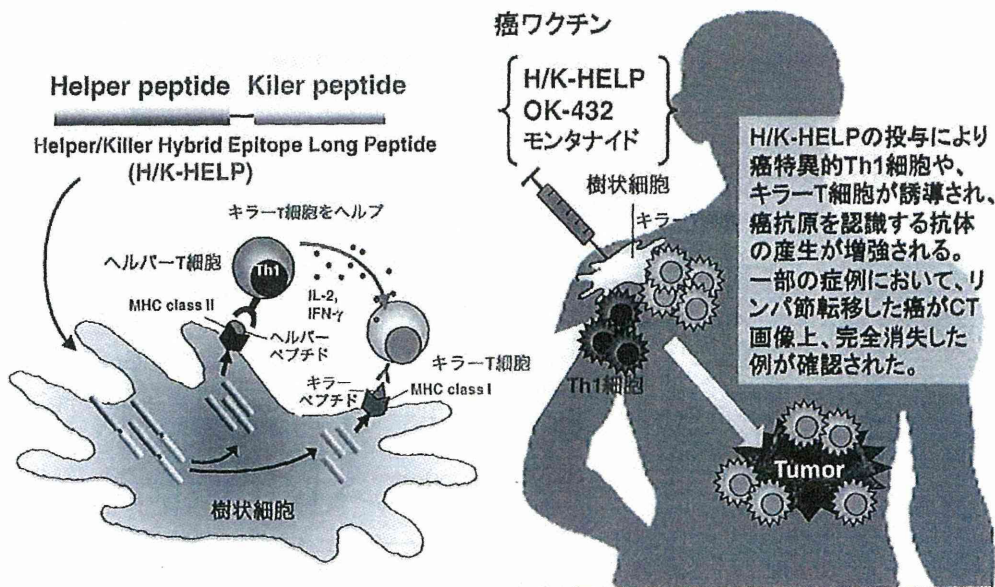


図7 がん抗原由来 H/K-HELP を用いたがんワクチン治療第I相臨床試験

Th1 細胞と CTL の両者を活性化することによるがんワクチン治療を開発するため、MAGE-A4, Survivin の H/K-HELP を用いたがんワクチン治療の第I相臨床試験を NEDO プロジェクトにて実施した。臨床試験実施にあたり、全国的な他施設共同ヘルパーコンソーシアムを構築し、研究の推進を計った。

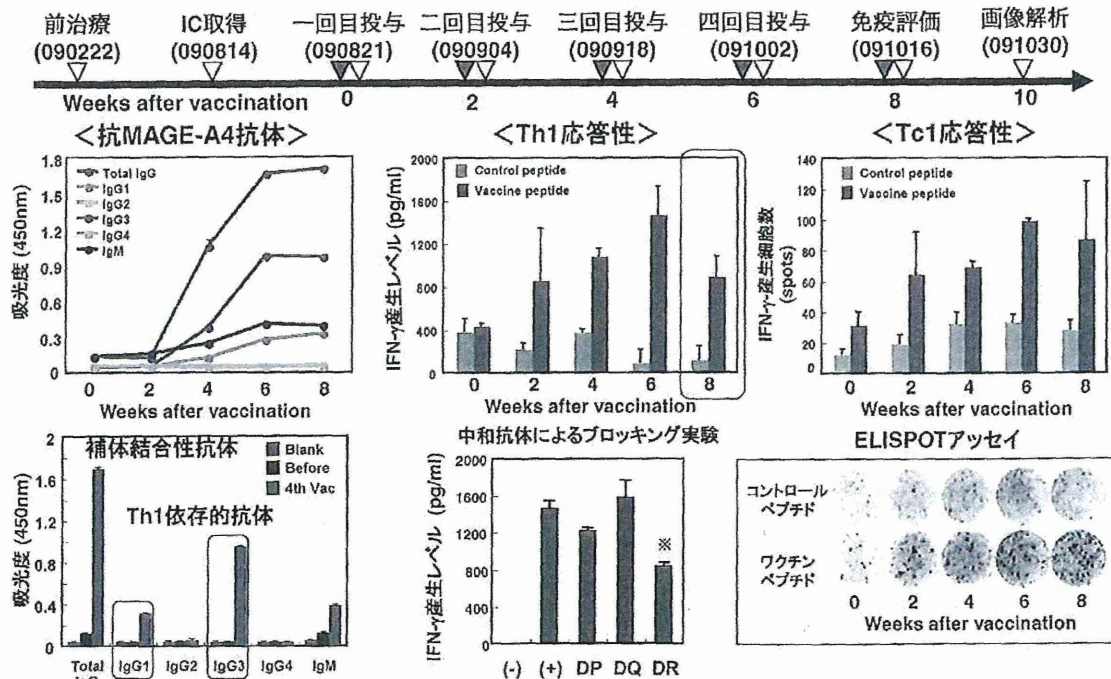


図8 MAGE-A4-H/K-HELP がんワクチン投与による免疫応答の評価

MAGE-A4-H/K-HELP の投与によって、がん患者生体内でペプチド特異的な抗体産生が誘導された。また、その抗体の種類は、Th1 (IFN-γ) 依存的にクラススイッチを起こす補体結合性 IgG1 および IgG3 サブタイプであることが確認された。さらに、ペプチド特異的な Th1, Tc1 免疫応答も増強していたことから、H/K-HELP はがん患者生体内で効果的に Th1 依存的免疫応答を惹起できることが確認された。北海道大学、第一外科、高橋先生、藤堂教授との共同研究。

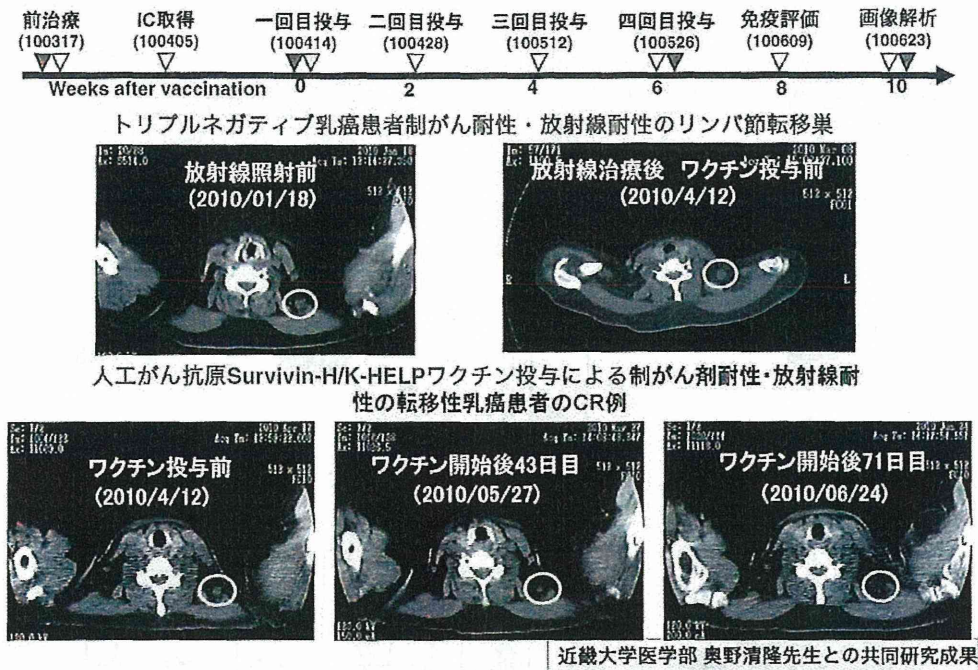


図9 Survivin-H/-HELP がんワクチン治療による転移性乳癌細胞の消失

Survivin-H/-HELP がんワクチン投与によって、制がん剤耐性・放射線耐性のトリプルネガティブ乳がん患者のリンパ節転移がん細胞がCT画像上消失したことが確認された。近畿大学、外科、奥野教授との共同研究。

の制癌剤、放射線耐性、頸部転移癌がCT画像上消失するCR 1例、および癌の増殖が抑えられたSD 1例も観察された(図9)。この結果を受けて、筆者らは、厚生労働省の創薬基盤研究推進事業でSurvivin-H/K-HELPの大腸がん、乳癌に対する効果に関する第二相臨床研究を北海道大学と近畿大学で開始している。

マウスの研究では、ヘルパーペプチドワクチンの投与で、このようなTh1主導免疫を誘導できた経験はなく、ヒトのショートペプチドワクチン治療においても、5-6回のワクチン投与で特異的キラーT細胞が誘導できればよしとされており、このような早期の免疫応答はあまり例がない。我々が開発したH/K-HELP 癌ワクチンは、筆者らが、三十数年間、マウス基盤研究で構築したTh1主導免疫導入による癌免疫治療に関する免疫理論(Proof of concept)をヒトの臨床研究で実証するための良いツールになったと言える。

先にも、述べたが、最も有効な癌免疫治療は、H/K-HELPと癌特異的Th1細胞をセルアジュバントしても用いる、Th1細胞治療と考えている。これまでは、癌特異的Th1細胞の誘導も困難であったが、筆者らが開発したH/K-HELPを用いれば、癌特異的Th1細胞やTc1細胞の誘導が容易にできる

ことを既に確認している。このH/K-HELPと癌特異的Th1細胞との併用による世界初のTh1細胞治療の臨床研究は、北大病院で開始され、耳鼻科、福田教授らによって良好な治療結果が既に得られている。

IV. ロングペプチド(H/K-HELP)癌ワクチンはなぜ従来のショートペプチドより有効なのか?

OVAを仮想癌抗原として発現したEG7やA20-OVAを用いて、担癌状態のマウスを完治させるメカニズムを明確にして、「癌を直す免疫理論」を確立しなければ、ヒト癌に対する有効な免疫治療法を開発できないだろうと考え、癌免疫の基盤研究を30数年間続けてきた。「ヒトとマウスは違うし、そんな仮想抗原を発現した癌を直しても、ヒトには応用できないだろう」とコメントする先生もいた。しかし、ヘルパーエピトープとキラーエピトープを化学的に結合させた人工ロングペプチド(H/K-HELP)癌ワクチンの予想もしない臨床研究の成果は、OVAを仮想抗原としたマウス免疫治療モデルの基盤研究から生まれ、マウス癌治療モデルを用いたPOCの構築は決して無駄でないことを教えてくれた。

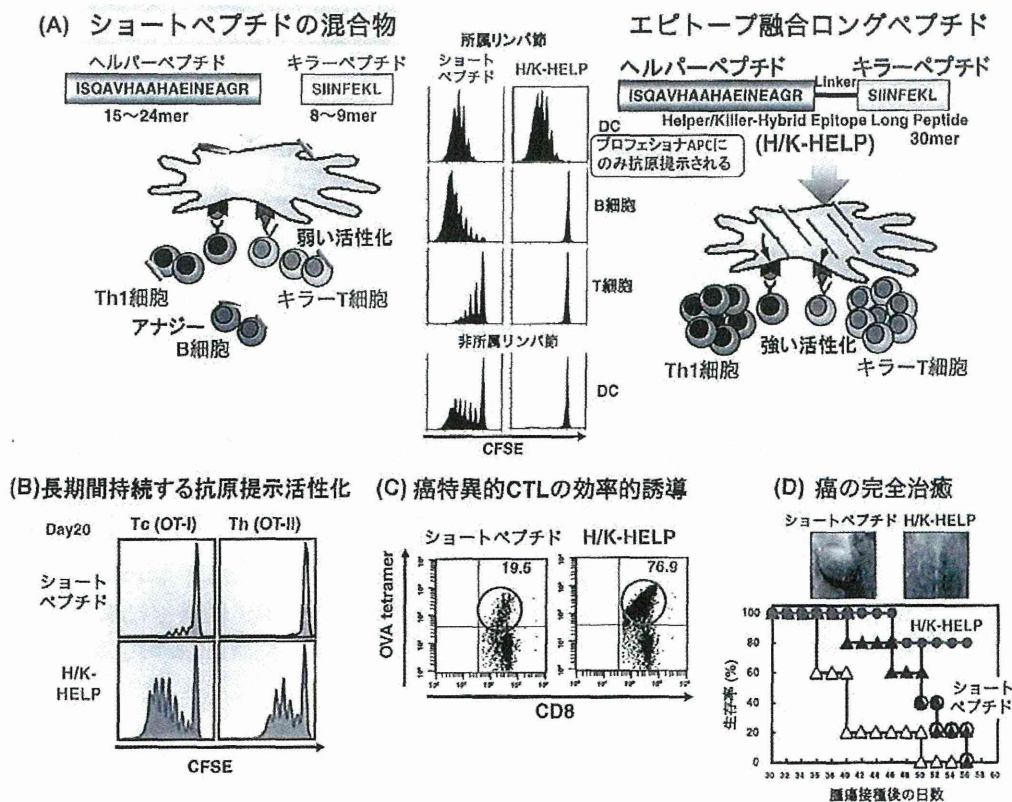


図 10 H/K-HELP による抗腫瘍免疫増強の作用機序

H/K-HELP が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) のヘルパーエピー、キラーエピーをペプチドリンカー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。(A) H/K-HELP を足齶に投与、膝下リンパ節、遠隔リンパ節から APC を採取し、CFSC ラベル下 OT1 細胞と混合培養した。(B) CSFC ラベル OT1, OT2 を i.v. 投与し、所属リンパ節における抗原提示能の持続を検討した。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が確認された。(C) 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、(D) 担癌マウスを用いた治療実験では H/K-HELP 癌ワクチンでは約 80% のマウスで完全治癒が認められたが short peptide では延命効果のみであった。

予期をしなかった H/K-HELP の従来ペプチドを上回る免疫誘導効果はどうして発現したのか? そのためには、臨床研究からもう一度、仮想癌抗原 OVA を用いたマウス基盤研究に戻り、そのメカニズムを解明する必要がある。そうしなければ、癌患者に免疫理論に基づいた朗報を伝えることは出来ないし、それが科学者の使命と考えている。OVA のクラス I エピーならびにクラス II エピーは余りにも有名で既存する。また、それぞれのエピーに反応性を示す T 細胞のトランスジェニックマウス OT1, OT2 も既存する。従って、アッセイ手段は全て揃っている。明確にすべき点は、「本当に、OVA のヘルパーエピーとキラーエピーを化学的に結合させた 30 mer の人工ロングペプチド (H/K-HELP) は、クラス I およびクラス II のショートペプチドに比べ強い免疫応答を誘導できるのか? そのメカニズムは?」である。

結果は図 10 に示したが、H/K-HELP とショ-

トペプチドの間で、驚くべき免疫賦活機構の差異が示された。マウス足齶に CpG をアジュバントとして、OVA-H/K-HELP あるいは OVA-short peptide (ヘルパーエピーとキラーエピーの混合物) 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 10A)。この結果を見て最初に脳裏に浮かんだのが、昨年ノーベル賞を受賞しながら、逝去された Steinmann 博士の偉大さであった。H/K-HELP は所属リンパ節のプロフェッショナル DC にも提示されていたのである。しかし、short peptide 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。パッと見た感じでは、全身で各種細胞が OVA 抗原エピーを提示した方が、宿主の免疫賦活には有利のような印象を受ける。しかし、T 細胞や B 細胞には補助分子が発現していないため、

このような細胞群が抗原提示した場合には、免疫寛容を誘導するという報告もある。それに比べ、H/K-HELP の場合は、プロフェショナルな抗原提示細胞である DC にのみ提示され、しかもその抗原提示細胞が抗原を摂取した所属リンパ節にのみ留まるという、奇跡に近いほど魅力的なデータであった。30 mer のアミノ酸からなり、MHC との直接的結合はできなく、一度 DC に取り込まれてから、ペプチダーゼで、ヘルパーエピトープとキラーエピトープに切断され、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。担癌生体における癌治療過程では、所属リンパ節における「Treg と Th1 の攻防」が、その後の癌特異的 CTL 誘導を決定する重要因子であること考慮すると、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 が予想外の良い効果を示した重要な理由の 1 つと考えられる。

図 10B 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し、short peptide は 10 日ほどで減弱し始めるのに対して、H/K-HELP を接種したマウスの抗原提示 DC 細胞は、20 日以上 of 長期間、T 細胞刺激能を持続することが出来た。さらに、H/K-HELP は Short peptide に比べて、効果的に癌特異的テトラマー陽性のキラー T 細胞やヘルパー T 細胞を誘導でき、担癌マウスを完全治癒させることが出来る強い抗腫瘍免疫を誘導できることが示された (図 10C, D)

おわりに

癌抗原が発見され、癌特異的免疫治療で癌の制圧をと思っていたが、癌幹細胞の概念や免疫バランスの新たな概念が提唱され、癌は様々な治療法を回避しながら無制限な増殖を維持し、免疫監視機構までも見方にして生き延びる術を持っているらしいことが判明した。サイエンスのロマンがつかないことは科学者冥利に尽きる。しかし、癌に苦しむ人口は増加する中で、一日も早く免疫理論に基づいた治療法を開発することが科学者の急務であると考えている。もし、癌幹細胞に存在する共通癌抗原を見出し、その抗原に特異的な Th1 細胞を誘導する事ができれば、Treg の誘導を抑制しながら癌患者に癌特異的 CTL を効果的に誘導でき、再発防止さえも

期待できる画期的な癌免疫細胞治療の開発が期待できるだろう。放射線治療により癌特異的 CTL が腫瘍内に誘導されることも確認しており¹³⁾、臨床に応用する際には放射線治療や化学療法剤などとの併用治療をすることがより良い癌免疫療法開発に繋がるものと考えている。Th1 細胞治療に関するマウスを用いた基礎的研究はほぼ終了し、その免疫理論背景にも矛盾はないものと考えている。事実、H/K-HELP 癌ワクチン治療の第一相試験で、効果的な Th1 依存免疫の誘導と相まって評価対象癌が画像上、完全に消失する症例が確認された。従って、ヘルパーエピトープとキラーエピトープを結合させた癌抗原ロングペプチドの開発が今後、有効な癌ワクチンとして世界中の争点となると予想される。また、我々は細胞治療の最終ゴールは Th1 細胞治療と信じて、最近、Th1 細胞と H/K-HELP を用いた第一相臨床研究を開始したので、その成果にも期待したい。

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) Hattori, T. et al. : Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with UFT and UZEL for metastatic colorectal carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother*, 58 : 1843-1852, 2009.
- 3) Kenter, GG. et al. : Vaccination against HPV-16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*, 361 : 1838-1847, 2009.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) Curiel, T. J. et al. : Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nature Med*, **10** : 942-949, 2004.
- 9) Cheng, P. et al. : Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med*, **205** : 2235-2249, 2008.
- 10) Wakita, D. et al. : Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor by promoting angiogenesis. *Eur J Immunol*, **40** : 1927-1937, 2010.
- 11) 脇田大功, 西村孝司 : 「癌の発生, 増殖における protumor cell としての IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の意義」ニューサイエンス社 Medical Science Digest vol. 36 No. 2, 18-20. 2010.
- 12) Sumida, K. et al. : Anti-IL-6 receptor mAb eliminates myeloid-derived suppressor cells and inhibits tumor growth by enhancing T-cell responses. *Eur J Immunol*. in press.
- 13) Tajima, M. et al. : IL-17/IFN- γ double producing CD8+ T (Tc17/IFN- γ) cells : a novel cytotoxic T-cell subset converted from Tc17 cells by IL-12. *Int Immunol*, **23** : 751-759, 2011.
- 14) Satoh, T. 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*, in press.
- 15) Takeshima T et al. : Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL : Its potentiation by combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res*, **70** : 2697-7096, 2010.
- 16) DeNardo D. G. et al. : CD4+ T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell*, **16** : 91-102, 2009.
- 17) Rosenberg, SA. et al. : Cancer immunotherapy : moving beyond current vaccines. *Nature Med*, **10** : 909-915, 2004.
- 18) Dudley, M. E. et al. : Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*, **298** : 850-854, 2002.
- 19) Hunder, N. N. et al. : Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N Engl J Med*, **358** : 2698-2703, 2008.
- 20) 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.