



総説

革新的次世代癌ワクチン, helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP)の開発: 基盤研究から臨床研究, そしてまた基盤研究へ*

西村孝司^{*,***} 脇田大功^{**} 富樫裕二^{*,****} 北村秀光^{**}

Key Words : cancer vaccine therapy, H/K-HELP cancer vaccine, helper T cell, Th1 cell

はじめに

1991年のThierry Boon博士らによる癌抗原の発見によって, 癌に対する特異的免疫誘導が可能であることが示された¹⁾. アミノ酸8~9個からなるクラス I 結合性癌抗原キラーペプチドを用いた癌ワクチン治療の臨床研究は, 一時は無効とされたが, 最近では, 癌組織の縮小は認められない場合が多いものの, 癌特異的CTLが弱いながらも誘導され, 制癌剤との併用により癌患者の生存日数が大幅に延長されることが示されている²⁾. さらに最近では, クラス II 結合性癌抗原ヘルパーペプチドの同定もなされ, ヘルパーT細胞(Th)とキラーT細胞の両者を活性化できるsynthetic long peptide(SLP)の混合ワクチンがオランダのMeliefらによって開発され, HPVで誘発されるヒト外陰部上皮異形成の治療効果があることが示された³⁾. われわれは30数年に及ぶ基盤的癌免疫研究から, より有効な癌免疫治療を開発するためには, ①担癌生体の免疫抑制性癌エスケープ機構を解明することと, ②宿主免疫抑制を打破するためのTh, 特に癌特

異的Th1細胞を活性化することが重要であることを提唱してきた⁴⁻⁶⁾. 最近, ①に関しては, 新たな分子メカニズムや免疫抑制性細胞群が明らかにされ, さらには癌治療抵抗性を担う癌幹細胞の存在も明らかになってきている. また, ②に関しては, 癌抗原ヘルパーエピトープの同定により, 癌特異的Th1細胞の誘導が可能となり, さらに, 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癌抗原ロングペプチド(helper/killer hybrid epitope long peptide; H/K-HELP)も開発され, 臨床研究においてTh1依存的免疫の誘導効果や癌消失効果も証明されている⁷⁾. 本章では, H/K-HELP癌ワクチン開発に至る癌免疫の基盤研究とその成果の臨床研究への応用, そしてなぜH/K-HELPロングペプチドワクチンが従来のショートペプチドに比べ有効であるかを解き明かす基盤研究について概説したい.

担癌生体における 免疫抑制・癌エスケープ機構

癌患者末梢血リンパ球は健康人のそれに比べ,

* Development of an innovative cancer vaccine, Helper/killer-hybrid epitope long peptide(H/K-HELP).

** Takashi NISHIMURA, Ph.D., Daiko WAKITA, Ph.D., Yuji TOGASHI, Ph.D. & Hidemitsu KITAMURA, Ph.D.: 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御分野(〒060-0815 北海道札幌市北区北15条西7丁目); Division of Immunoregulation, 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

**** 株式会社バイオイミュランス

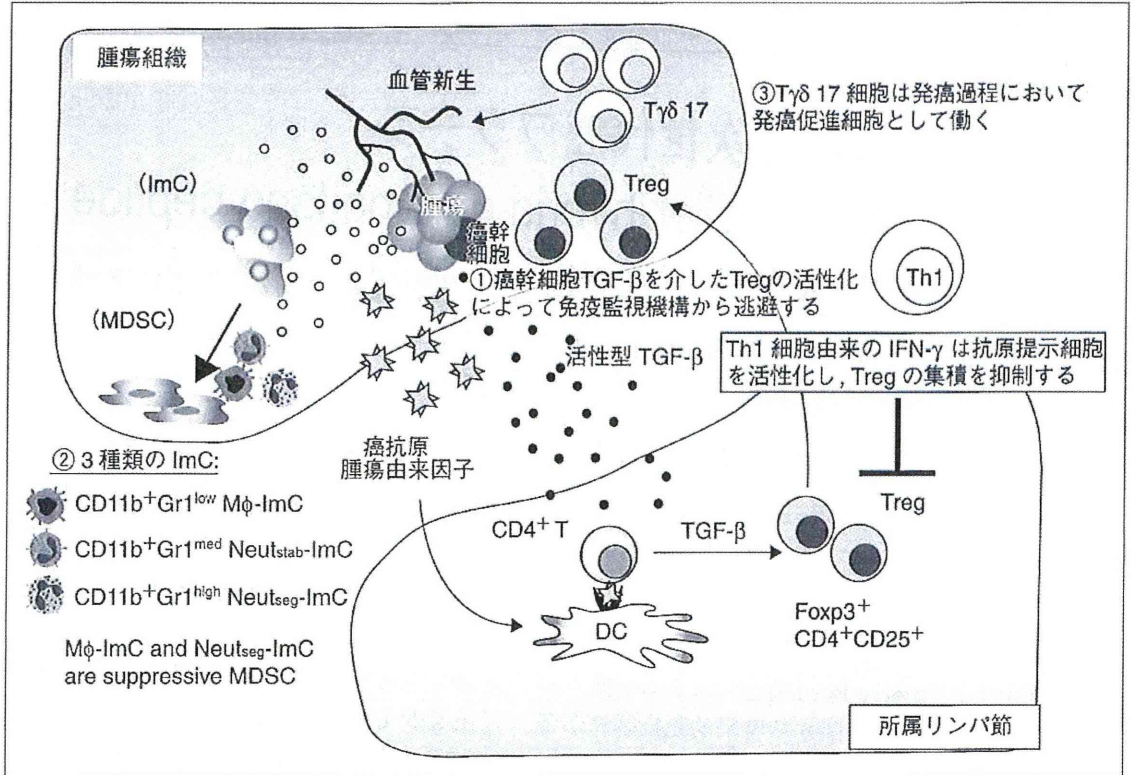


図1 担癌生体内における免疫逃避機構

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(T $\gamma\delta$ 17)が誘導され、それぞれ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出している。

異常にT細胞応答が低下している。これは、癌が増殖とともに、宿主の免疫応答を抑制し、癌が増殖しやすい場を形成するためと考えられる。従来は、①癌細胞におけるMHCの消失、②癌細胞あるいは免疫担当細胞による免疫抑制因子(TGF- β やIL-10)の産生などが免疫逃避の主なメカニズムとして報告されてきた。しかし、最近では担癌生体の癌局所において異常に集積するCD4⁺Foxp3⁺制御性T細胞(Treg)、CD11b⁺Gr-1⁺未熟ミエロイド細胞(imature myeloid cells; ImC)、ImC由来のサブプレッサーマクロファージなど〔総称して骨髄由来免疫抑制性細胞(myeloid-derived suppressor cells(MDSC))による免疫抑制が注目を浴びている⁸⁾⁹⁾。またわれわれは、IL-17産生細胞が腫瘍血管形成を促進し、癌の増殖を促進するprotumor細胞であることも明確にしている¹⁰⁾(図1)。紙面の都合上、詳細については、ほかの総説¹¹⁾を参考にさせていただき、ここではわれわれが見出した免疫抑制・癌エスケープに関する

新たな知見についてのみ概説する。

1. 癌幹細胞とTreg

最近、放射線療法や制癌剤に対して耐性を示す癌幹細胞の概念が提唱されているが、この癌幹細胞が免疫療法に対しても耐性を示すか否かは明らかにされていない。筆者らは、癌幹細胞と免疫逃避に関する研究を行うために、メチルコラントレン誘発CMC1carcinomaからCD133⁺癌幹細胞とCD133⁻非癌幹細胞を分離し、単離したCD133⁺癌幹細胞とCD133⁻非癌幹細胞の活性型TGF- β の産生能を検討した。その結果、CD133⁺癌幹細胞が非癌幹細胞よりもTGF- β 産生能が高く、CD133⁺癌幹細胞を接種した担癌マウスの所属リンパ節ではCD133⁻非癌幹細胞担癌マウスに比べ、CD4⁺Foxp3⁺TregがTGF- β 依存的に多く誘導されていることが明らかとなった。現在、なぜ癌幹細胞が活性型TGF- β を高産生するのかに関する分子メカニズムもほぼ説明が終わり、「CD133⁺癌幹細胞は、非癌幹細胞に比べ、活性型TGF- β を

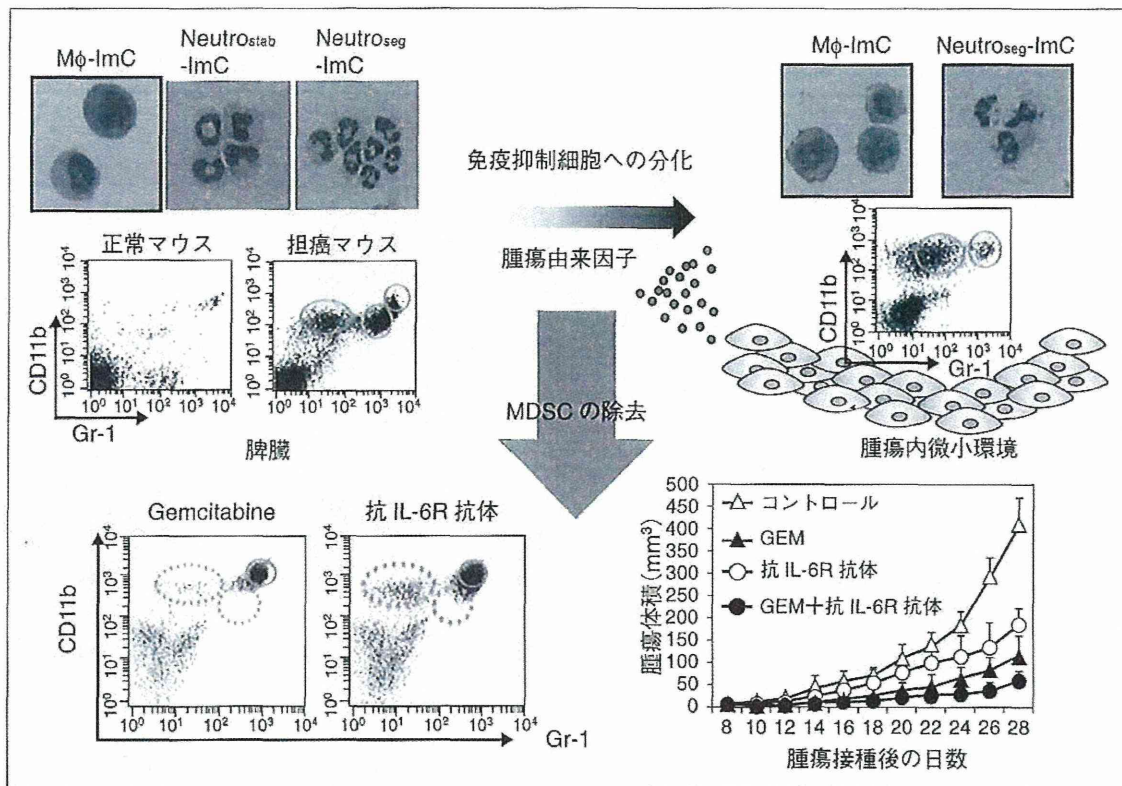


図 2 担癌生体におけるMDSC

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_{seg}-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。

高産生し、Tregを誘導することによって、「CD8⁺CTLを介した癌免疫監視機構から逃避している」ことを明らかにしている(図1-①)。

2. 担癌生体におけるMDSC

担癌マウス脾臓内にはCD11b⁺Gr-1^{low}:F4/80⁺マクロファージ(Mφ-ImC), CD11b⁺Gr-1^{mid}:好中球桿状核球(Neut_{stab}-ImC), CD11b⁺Gr-1^{high}:好中球分葉核球(Neut_{seg}-ImC)の3つのサブセットが存在する。担癌生体において、過剰産生されるGM-CSF, IL-6, VEGFなどによってこれらのImCが脾臓内で異常増殖したと考えられる。Gabrivovichiらは、3つのサブセットすべてを含む細胞群をImC suppressorあるいはMDSCと定義している⁹⁾。しかしわれわれは、担癌生体の脾臓細胞で免疫抑制活性を示すのは、Mφ-ImCのみで、ほかのNeut_{stab}-ImCやNeut_{seg}-ImCは免疫抑制を示さず、脾臓内に集積したこれらImC群

は、腫瘍内に移住後に、IL-6やTGF-βなどの腫瘍微小環境サイトカインの影響で免疫抑制性MDSC(Mφ-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。したがって、真のMDSCはMφ-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、われわれは抗IL-6R抗体とGEMの併用投与により、免疫抑制を担うMφ-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, 2)¹²⁾。

3. 癌組織に浸潤したIL-17産生γδ 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

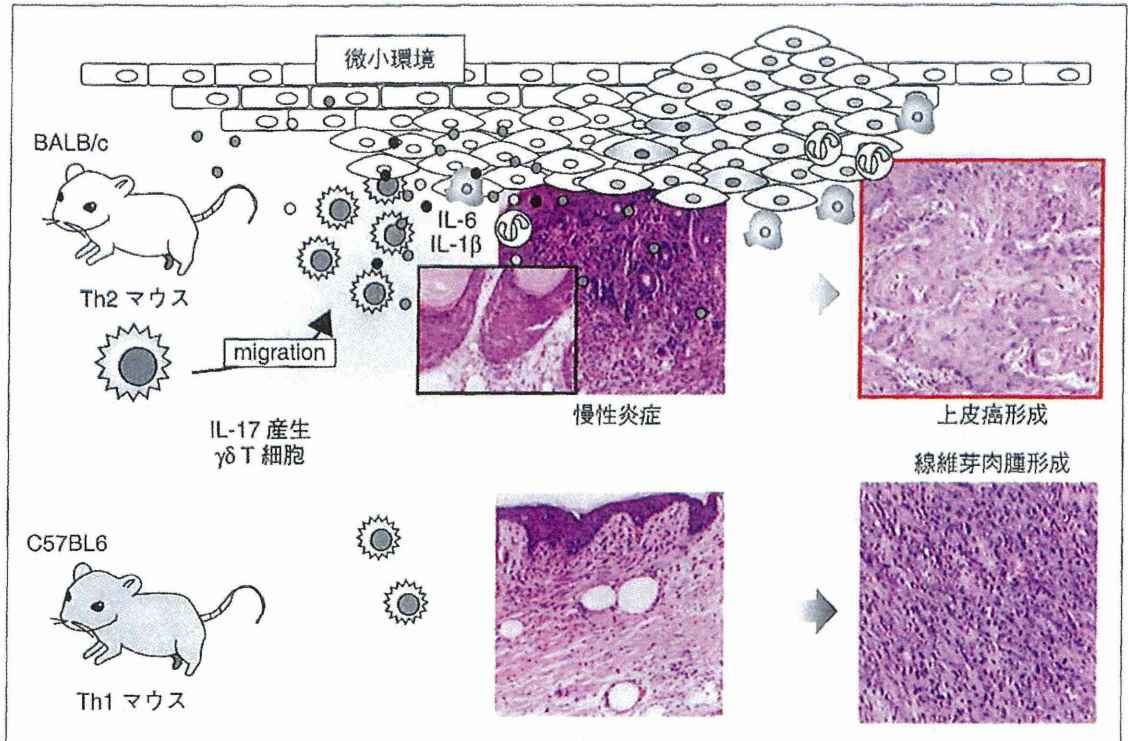


図3 IL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞は発癌プロモータ細胞(protumor cell)として働く
発癌過程の局所組織では、IL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞が浸潤し、慢性炎症を誘起することで上皮癌の発生の促進に寄与している。IL-17を介した炎症応答制御は強い遺伝子支配を受け、Th2マウスであるBALB/cマウスではIL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞が誘導され、上皮癌が発生するのに対し、Th1マウスであるC57BL/6マウスではIL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞の誘導は弱く、線維芽肉腫の発生が認められた。

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わかった。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 $T\gamma\delta 17$ 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 $T\gamma\delta 17$ 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、 $T\gamma\delta 17$ 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、 $T\gamma\delta 17$ などの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(可塑的変化)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

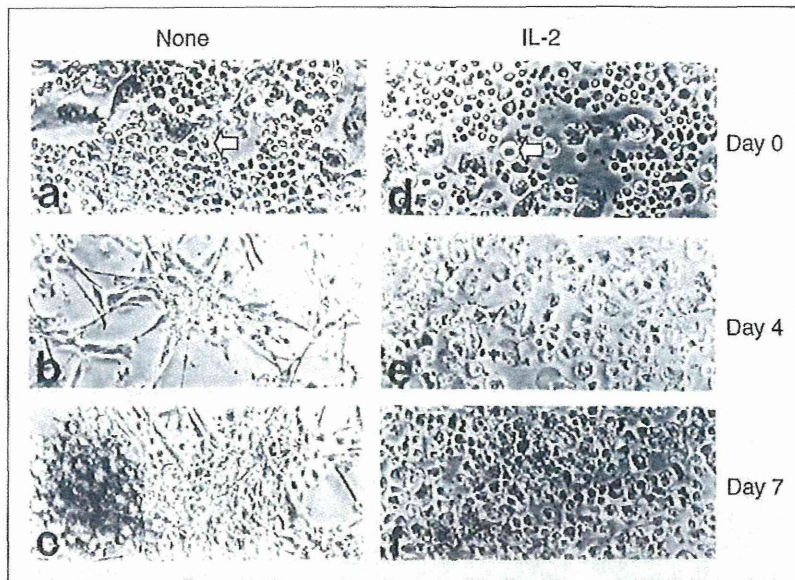


図4 IL-2を用いた腫瘍内浸潤リンパ球(TIL)からのTIL-LAKの誘導 TILからグラスウール付着性の癌細胞(→で示した大型の細胞)を除去し、リンパ球(癌以外の小型の細胞)が8割、癌細胞が2割程度混在したTILを調整。通常培養(a~c)では、リンパ球はすぐに消失し、7日後には癌のみが単層に増殖する。癌微小環境におけるリンパ球の無力さを物語っている。しかし、IL-2添加群(d~f)では、癌が死滅し、7日後にはリンパ球のみが増殖していた。増殖してきた細胞は、癌なら何でも殺し、正常細胞は傷害しないキラー細胞であり、TIL-LAKと呼ばれた。

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細胞になりうることも報告されている。

Th1主導免疫の導入による 担癌生体免疫抑制の打破

前述のように、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。したがって、癌患者に癌ワクチン療法を施行する場合には、いか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かかわらず、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、セレンディピティーである(図4)。その日から、IL-2を産生するTh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、②Th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に至る一連の反応が、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こと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細胞などが、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

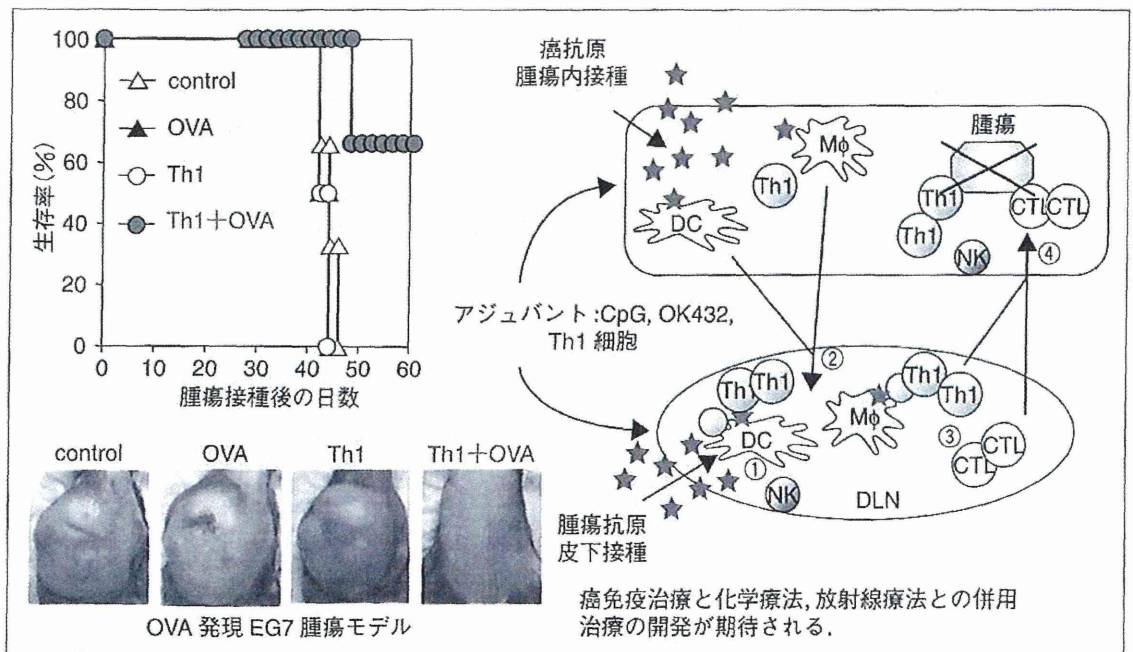


図5 癌免疫治療におけるTh1主導免疫の重要性

仮想癌抗原として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蛋白を用いた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主導免疫による癌治療では, 右図. ①-③の癌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, 治療を誘導している. 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.

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, 癌の完全治療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ように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仮想癌抗原蛋白でワクチン治療すると, 癌細胞にMHCクラスIIが発現しないにもかか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Th1とともに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DC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DC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, ③Th1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細胞が移住し, 癌特異的テトラマー陽性CTLが誘導される, ④CTL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. したがって, 癌局所で炎症を起こし, 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なども抗腫瘍エフェクターに変換させる利点も考えられる. すでに, 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癌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⁾.

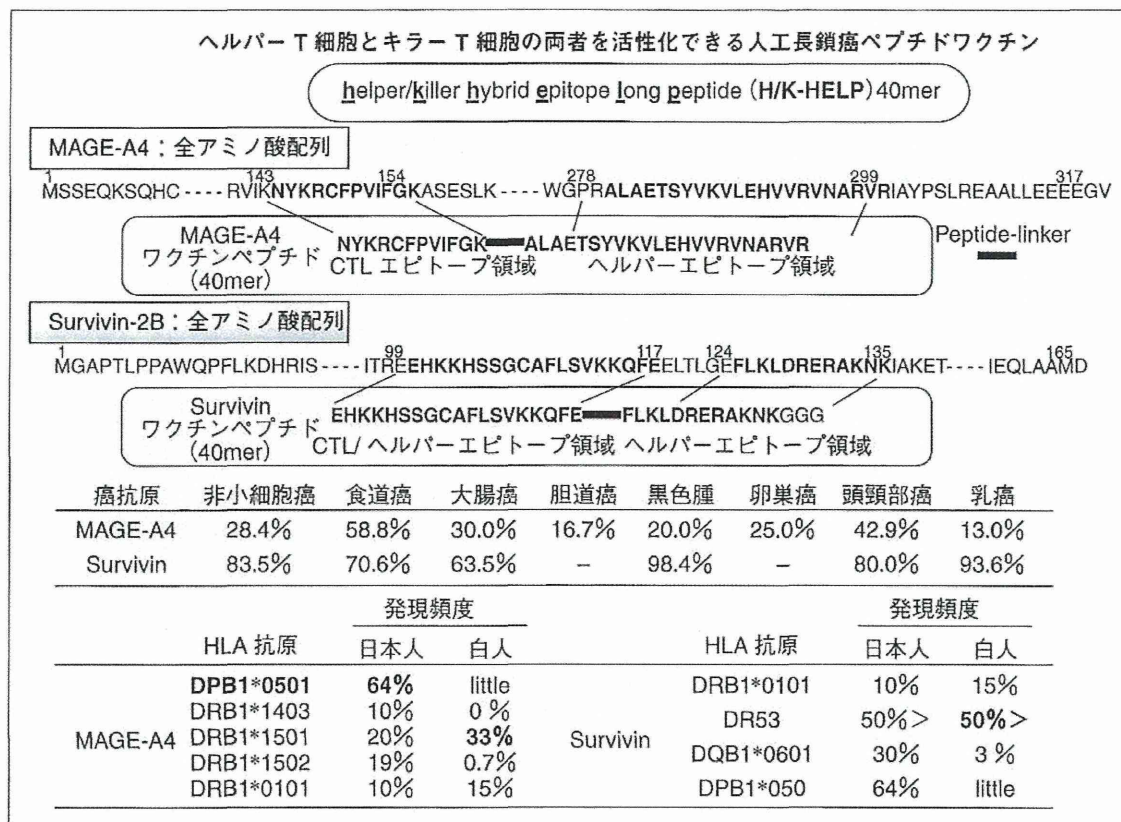


図6 Th1細胞とCTLの両者を活性化するH/K-HELPの開発

癌抗原である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、癌免疫治療の標的として非常に有用である。また、H/K-HELP作製に用いたキラーエピトープ、ヘルパーエピトープはさまざまな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癌ワクチンペプチドである。

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結合性癌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いくためであろうと想像される。しかし、MHCクラスI結合性癌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⁺Thが重要であることを一貫して提唱してきた^{4)~9)}。抗癌剤の投与によってlymphopeniaを誘導、CTLを移入しhomeostatic expansionでCTL増殖を促すことで、優れた癌治療効果が期待できるとRosenbergらは報告している^{8,18)}、この治療系においてもCD4⁺T細胞の混在が必要であることが述べられている。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

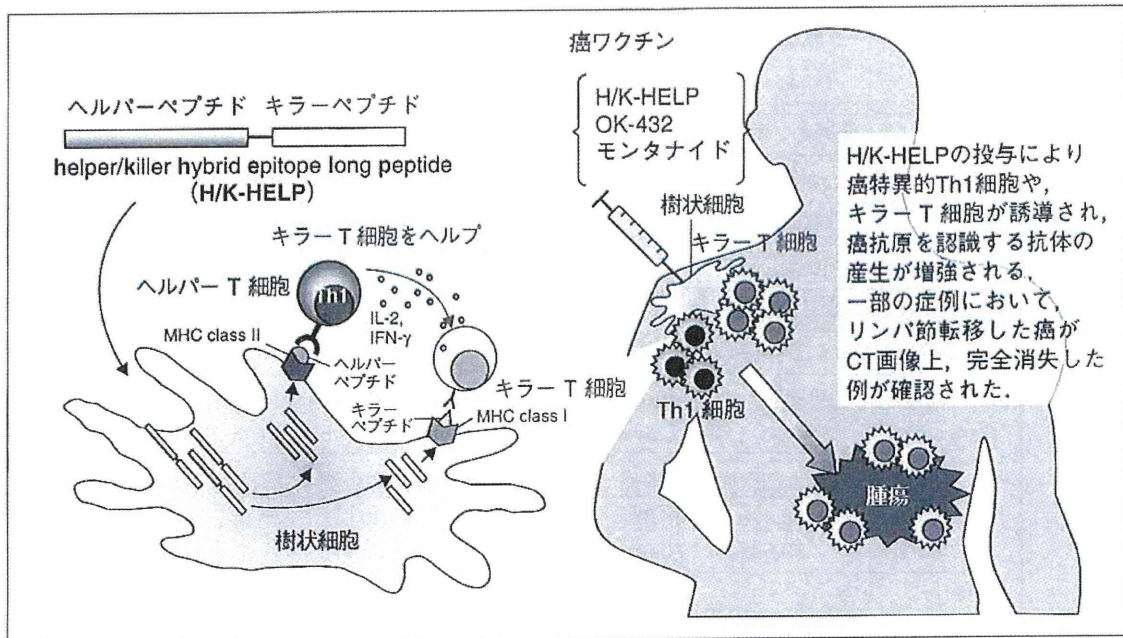


図7 癌抗原由来H/K-HELPを用いた癌ワクチン治療第I相臨床試験

Th1細胞とCTLの両者を活性化することによる癌ワクチン治療を開発するため、MAGE-A4, survivinのH/K-HELPを用いた癌ワクチン治療の第I相臨床試験をNEDOプロジェクトで実施した。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。

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」というコメントとともに1例報告された¹⁹⁾が、普遍的な癌特異的Thの誘導培養法は確立されていなかった。

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。さらにわれわれは、癌特異的Th1細胞を誘導するためには、従来の15~24merのショートペプチドより、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питープとキラーエпитープを人工的に結合させた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細胞治療と考えていたが、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I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、東京慈恵会医科大学、近畿大学、愛媛大学、産業医科大学とも連携し、全国的な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I相臨床研究の目的はH/K-HELPの安全性確認であり、副次的目的は、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、生体ペプチダ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、早期に癌特異的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⁾。す

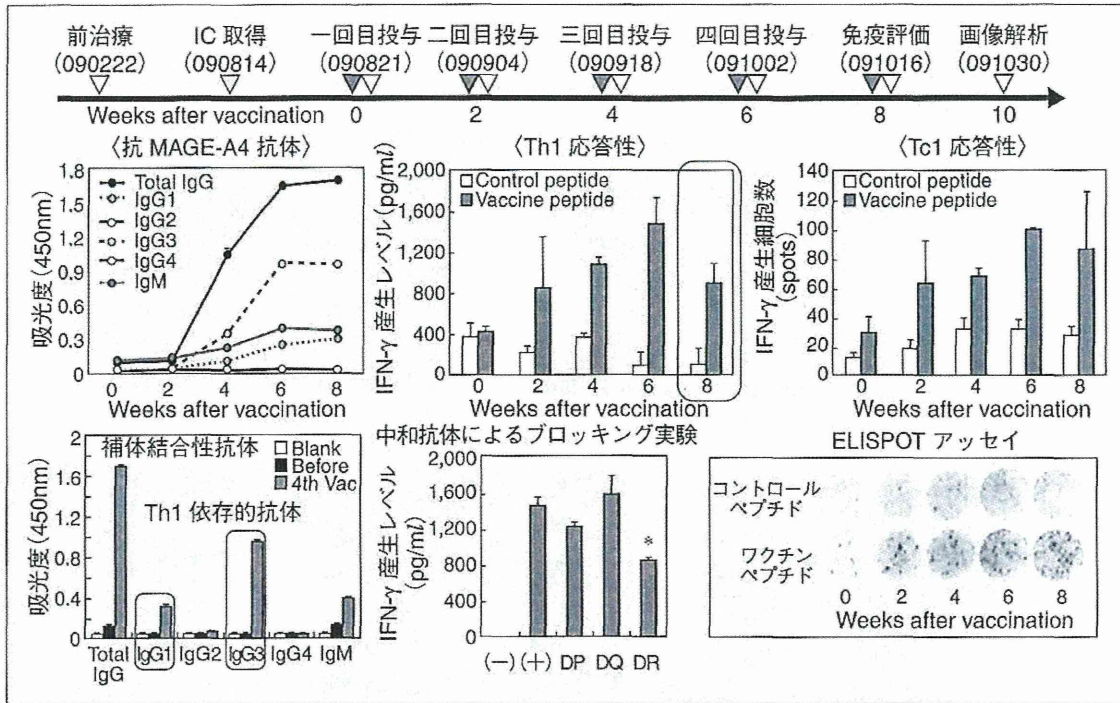


図8 MAGE-A4-H/K-HELP癌ワクチン投与による免疫応答の評価

MAGE-A4-H/K-HELPの投与によって、癌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は癌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。* $P < 0.05$

(北海道大学・第一外科、高橋先生、藤堂教授との共同研究)

で、第I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の制癌剤、放射線耐性、頸部転移癌がCT画像上消失するCR1例、および癌の増殖が抑えられたSD1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の大腸癌、乳癌に対する効果に関する第II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良しとされており、このような早期の免疫応答はあまり例がない。われわれが開発したH/K-HELP癌ワクチンは、筆者らが、30数年間の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いえる。

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細胞の誘導は困難であったが、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すでに確認している。このH/K-HELPと癌特異的な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、北海道大学病院で開始され、耳鼻科、福田教授らによって良好な治療結果がすでに得られている。

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、拒癌状態のマウスを完治させるメカニ

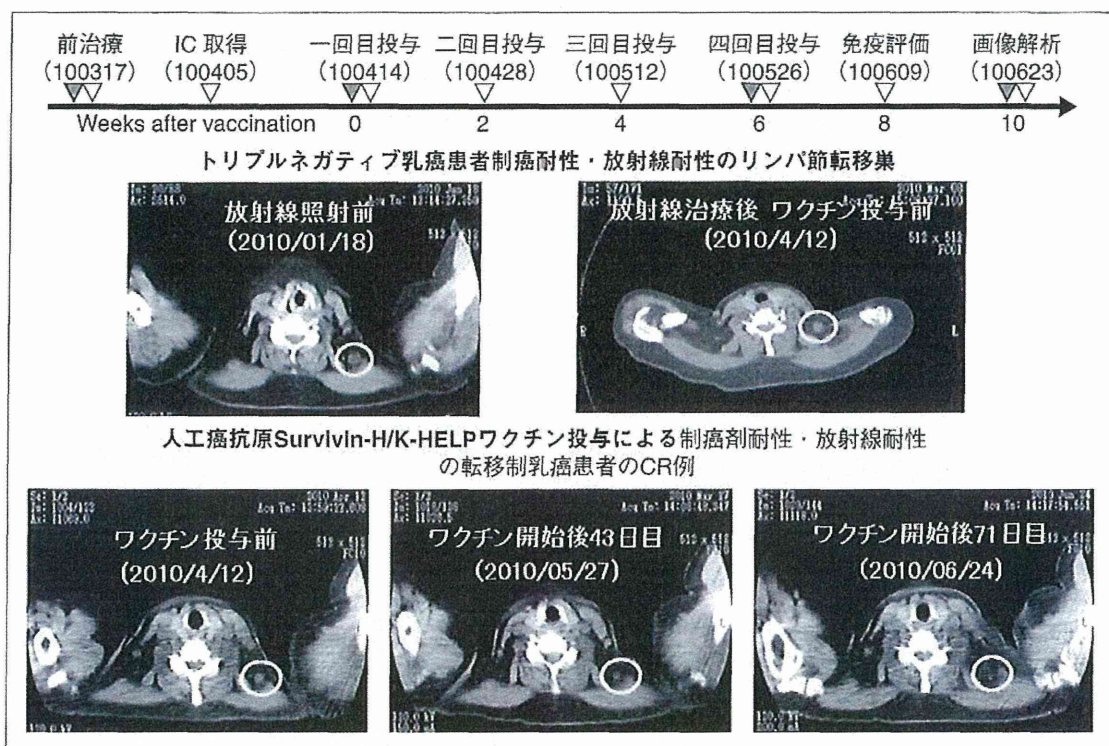


図9 Survivin-H/-HELP癌ワクチン治療による転移性乳癌細胞の消失

Survivin-H/-HELP癌ワクチン投与によって、制癌剤耐性・放射線耐性のトリプルネガティブ乳癌患者のリンパ節転移癌細胞がCT画像上消失したことが確認された。(近畿大学・外科, 奥野教授らとの共同研究)

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」と否定的コメントをする先生もいた。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。

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できないし、それが科学者の使命と考えている。OVAのクラスIエピトープならび

にクラスIIエピトープは余りにも有名で既存する。また、それぞれのエピトープに反応性を示すT細胞のトランスジェニックマウスOT1, OT2も既存する。したがって、アッセイ手段はすべて揃っている。明確にすべき点は、「本当に、OVAのヘルパーエピトープとキラーエピトープを化学的に結合させた30merの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とショートペプチドの間で、驚くべき免疫賦活機構の差異が示された。マウス足薦に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(ヘルパーエピトープとキラーエピトープの混合物)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APCについて解析した(図10-A)。この結果をみ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