

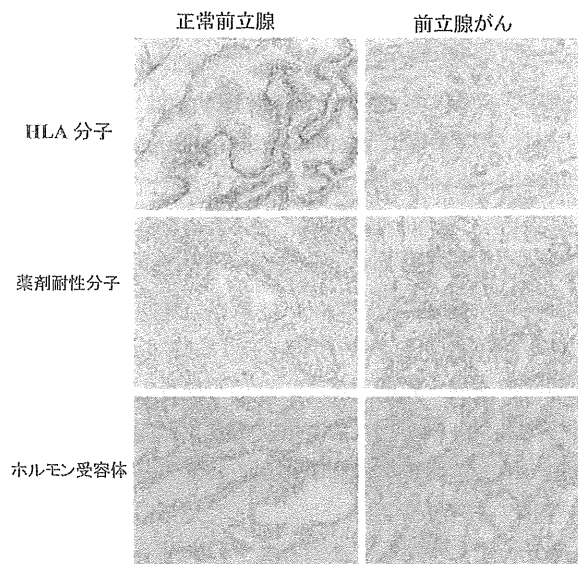
クチン全般の限界ではあるが、HLA 抗原を欠落させたがん細胞には無効であることである。がん細胞は様々な方法で免疫監視機構から逃れることができるために、がん免疫系が正常にもかかわらず、生体がん細胞を完全に排除できないことが頻りに認められる。がんの免疫逃避機構としては、がん抗原の脱落、HLA 抗原の欠落、接着分子の消失、免疫抑制因子の産生、免疫抑制性の細胞群からなる微小環境の構築などがよく知られている。したがって、がんワクチン療法単独では治療開始当初は有効であるかもしれないが、後期には免疫逃避できるがん細胞 (HLA 抗原を欠落させたがん細胞) が増加して、再びがん細胞が増殖する可能性が高くなる。実際に、白血病細胞を除く多くのがん (肺がん、大腸がん、胃がん、乳がん、など) では、手術時サンプルで 30~50% のがん細胞において、HLA 抗原の欠落が認められる。Fig. 3 (上段) には、根治手術可能であった前立腺がん組織での HLA を消失した細胞を示している。転移がんや進行がんではさらにロスの比率が高いことが予想される。

もっと厄介なことに、がん細胞は免疫療法からの逃避に限らず、薬剤耐性分子の発現などによる抗がん剤治療からの逃避や、ホルモン受容体消失によるホルモン療法から逃避することがよく知られている¹⁰⁾。これらはがん細胞の頑健性 (cancer robustness) といわれる¹¹⁾。Fig. 3 の前立腺がん標本では、免疫抵抗性 (HLA クラス I 抗原消失もしくは発現低下) のがん細胞が根治手術時にすでに 50% 以上存在するほかに、多数の薬剤抵抗性のがん細胞 (Fig. 3 中段) やホルモン受容体消失のがん細胞 (Fig. 3 下段) も一緒に存在することがわかる。ただし、個々の抵抗性は重複しない場合が多い¹⁰⁾。

これらより前立腺がんに対して臨床効果を挙げるためには、ワクチン療法、ホルモン治療及び抗がん剤治療の併用が必要とされる⁹⁾。このコンセプトは前立腺がんに限らず他の固形がん種でも同様である。したがって、抗がん剤やホルモン療法などとの併用療法が、推奨される。

4. ペプチドワクチン療法の有害事象 (副作用)

がんワクチン療法は一般的には比較的有害事象が少ない療法と言われているが、それは、抗がん剤や放射線治療に比べてのことといえる。真に有害事象がないのか、現在の診断技術では検出できないのかは、いまだ確定されていないと思われる。医薬品承認の過程で明らかにされると思われるが、例えば患者にとって不都合な免疫誘導などは、その方法・手段がないことから、見逃されてきたともいえる。がんワクチン療法の承認や普及のためには、がんワクチン療法によりがん細胞に対する適切な



がん細胞ではHLAロス、薬剤耐性分子出現、ホルモン受容体ロスを認める

Fig. 3 がんワクチン療法の限界とその克服 (文献 10 より)
 ・がんは治療抵抗性がん細胞から構成されている。免疫抵抗性 (HLA クラス I 抗原消失) の細胞、ホルモンレセプター消失の細胞及び抗がん剤抵抗性のがん細胞などである。
 ・個々の抵抗性は重複しない場合が多い。
 ・免疫を抑制しないレベルの抗がん剤・ホルモン剤とワクチンとの併用により臨床効果を高めることができる。

免疫賦活効果が誘導されたか否かの検証と同時に、逆に患者にとって不都合な免疫誘導がなされ、既存の免疫力が抑制されたのか否かの検証が不可欠といえる。不都合な免疫誘導がなされた場合には、既存のがん特異免疫や感染防御免疫の抑制の結果として、ワクチン投与群の早期死亡や早期のがん増悪が想定される。久留米大学においては、全ての患者さんに同じタイプのワクチンを投与する臨床試験にて類似の経験があった¹²⁾。そのため、久留米大学では全ての患者さんに同じタイプのワクチンを投与する臨床試験を中断して、個々の患者さんに適したワクチン投与を行うテーラーメイドペプチドワクチン臨床試験を続けている。

ペプチドワクチンではないが、がんワクチンが必ずしも安全ということはないことが次々と報告されている。例えば、最近では進行性再発前立腺がんに対するがんワクチン療法 VITAL2 比較試験結果があげられるかもしれない。そこでは、ワクチン投与群で対照群に比して多くの死亡者がでた。ホームページ情報を検索する限り、どのような有害作用による死亡であるのか判断できない¹³⁾。また、B 細胞リンパ腫に対する抗イデオタイプ抗体をワクチンとして用いるランダム化比較試験も、3つの試験のうち2つにおいて有効性が立証できないのみならず、投与群がコントロール群よりも予後不良という結果が出たために、見直しが要求されている¹⁴⁾。2009年9月に発表された、米国 FDA の指針 (Clinical Considera-

tions for Therapeutic Cancer Vaccines: Draft guidance) を見る限り、科学的混乱に対しての方針が出されているとは判断しがたい¹⁵⁾。これらの臨床試験では“両刃の剣”といわれるGM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) が、アジュバントとして一般的に使われていた。そのGM-CSFがランダム化比較試験不成功の原因としてあげられているが、その理由についても明確な回答は得られていない¹⁶⁾。現在、世界で汎用されている有害作用チェックリスト (CTCAE ver 4.0) 掲載の診断技術では、特定できていない可能性がある。これらから見ても、がんワクチン療法標準化に向けては、がん免疫や感染特異免疫抑制の有無を検証する診断技術の開発が不可欠である。

久留米大学で実施してきたテラーメイドペプチドワクチン500例のワクチン関連有害事象について述べる。対象は進行がん症例であり、がん種は前立腺がんを中心に30種類に及んだ。評価はCTCAE ver 3.0で行った。その結果、ワクチン関連の有害事象としては、80%において軽度もしくは中等度の投与部皮膚反応が認められた。また、軽度の発熱が5%において認められた。一方、ワクチン関連の重篤な有害事象 (CTCAEグレード3以上) は、6例において認められた (Table 1)¹⁷⁾。いずれもグレード3であった。内訳は、局所皮膚反応1例、投与部蜂窩織炎1例、頭頸部浮腫1例、大腸炎1例及び直腸出血、膀胱腫瘍1例であった。膀胱腫瘍症例は進行子宮頸がん症例で放射線直腸炎を合併しており、著明な腫瘍縮小を認めたのちに膀胱腫瘍をきたし、汎発性腹膜

炎を発症して、手術を必要とした症例である¹⁸⁾。それ以外の5例はワクチン投与中断により軽快した。6例の臨床効果は2PR (partial response, 著効) 及び4SD (stable disease, 不変) であり、いずれも臨床効果を認めた症例であった。更に、グレード3の有害事象をきたした時の末梢血サンプルでは、ペプチド特異的細胞性免疫及び液性免疫が著しく増加していた (Table 2)。

これらより、ペプチドワクチンは必ずしも安全とは言えないと判断される。現在、汎用されているCTCAE ver 4.0での評価による重篤な有害事象は、我々の経験で判断するかぎり、500例中6例のみと稀であるが、強いペプチド特異的免疫賦活及び優れた臨床効果を伴っていることを特徴としていた。今後、症例をかさねての評価が必要と思われる。

5. ペプチドワクチン療法の免疫賦活能と臨床効果

米国で実施された悪性黒色腫を対象としたペプチドワクチン臨床試験は、当初、ペプチドに対する細胞性免疫能 (キラー T 細胞誘導能や遅延型過敏反応) の誘導があまり認められず、臨床効果もほとんど期待できないという発表が相次ぎ、Rosenberg 博士らが2004年にそれらをまとめて報告した¹⁹⁾。それを契機として、米国や欧州では、企業や大学でのペプチドワクチン開発の波は止まってしまった感がある。

しかし2004年頃より、臨床効果や優れた免疫反応の報告が相次いでなされてきた^{7-9, 20-23)}。個別化してのペプ

Table 1 ワクチン投与に関連した重篤な有害事象

Case ID	age at entry	Sex	Disease	Total vac. Times	Onset of SAE (vac. times)	SAE	CTCAE grade	Clinical outcomes ¹⁾		
								BCR	PFS	OS
K-GEM-005	73	F	膵がん	77	48	注射周辺部位の蜂窩織炎	3	SD	803	1123
K-GEM-008	54	M	膵がん	23	19	注射部位の潰瘍	3	SD	153	362
EBO-112P	77	M	前立腺がん	104	102	頭頸部の浮腫	3	PR	437	2430
EBL-002	61	M	非小細胞肺癌	23	7	大腸炎	3	SD	323	668
EBG-101	68	F	子宮頸がん	10	10	直腸出血	3	PR	323	323
GY-II-004	75	F	子宮頸がん	29	25	膣膀胱穿孔	3	SD	789	804

500例中6例 (全て有効例) .レベル3.中止にて回復 (文献17より)

Table 2 有害事象発生時免疫反応性（文献 17 より）

症例	投与ペプチド	IFN-産生量 (pg/mL)		抗体量	
		投与前	有害事象時	投与前	有害事象時
K-GEM-005	SART3-109	- (0)	- (0)	130	20,936
	Lck-486	- (0)	1419, 553 (2)	69	1,116
	PTHrp-102	- (0)	- (0)	113	14,500
	EZH2-291	- (0)	2266, 1075, 684, 381 (4)	10	29
K-GEM-008	SART3-109	- (0)	299 (1)	184	3,929
	Lck-486	- (0)	- (0)	62	161
	HER2/neu-553	47 (1)	553, 190, 133 (3)	20	24,555
	PTHrp-102	- (0)	- (0)	36	38
EBO-112P	SART3-309	59, 130 (2)	4076, 2691, 2102, 1324 (4)	10	23,960
	Lck-246	136, 100 (2)	2950, 2198, 1197 (3)	25	26,434
	UBE2V-43	- (0)	876 (1)	120	26,231
	UBE2V-85	- (0)	>5000, >5000 (2)	113	20,258
EBL-002	SART2-93	123 (1)	262, 190, 123, 96 (4)	<10	<10
	SART3-315	336 (1)	269 (1)	<10	<10
	Lck-208	100, 65 (2)	229, 118, 77, 52 (4)	<10	<10
	Lck-486	112 (1)	257, 123, 96 (3)	<10	<10
EBG-101	Lck-422	142 (1)	>5000, >5000, 905, 842 (4)	<10	<10
	MAP-432	130, 103, 41 (3)	>5000, 524 (2)	<10	<10
	UBE2V-43	- (0)	2597, 2477, 402 (3)	244	28,567
	Lck-246	- (0)	>5000, >5000, 227 (3)	196	20,273
GY-II-004	SART2-93	- (0)	395, 145 (2)	10	25
	SART3-315	- (0)	785, 144 (2)	11	215
	SART3-109	77 (1)	192 (1)	248	29,511
	Lck-208	- (0)	- (0)	134	19,159

チド投与、多数ペプチド投与、抗がん剤との併用などが、生命予後延長に確実に寄与している。久留米大学では、テーラーメイドペプチドワクチン臨床試験における進行性膠芽腫や子宮頸がんでの成績を発表した。標準治療抵抗性膠芽腫症例 21 例中細胞性免疫増強が 15 例、抗体増加例が 14 例にみられ、臨床効果においても PR 5 例、SD 8 例、PD (progression disease, 増悪) 8 例と、良好な成績を報告した⁹⁾。その優れた臨床成果は、企業による治験においても確認された⁹⁾。標準治療抵抗性子宮頸がん症例 19 例においても、大多数の症例で細胞性及び液性免疫増強を認め、臨床効果においても 4 PR, 7 SD, 8 PD であり、全生存期間 (中央値) 492 日と良好な成績を報告した¹⁸⁾。日本では、大阪大学、慶応大学、札幌医大、三重大学、東京大学等の、大学を中心としての臨床研究にて良好な免疫反応と臨床効果が報告されている^{24~26)}。米国では 10 種類ペプチドの混合ワクチン投与で、肺がん症例において全生存期間の延長に寄与していることが報告された²¹⁾。

しかしながら、いずれの報告も第 I 相試験・早期第 II 相試験として実施された小規模臨床試験であり、今後 3~5 年間のランダム化比較試験による臨床効果 (抗腫瘍効果や生命予後延長) の検証が不可欠になる。もしランダム化比較試験での臨床効果が確認されれば、実用化されるものと期待される。抗体医薬開発がピークを過ぎた感があることから、製薬企業のがんワクチン開発が、

今後更に進むものと推測される。

6. ペプチドワクチン療法の用法・用量

ペプチドワクチンの抗がん作用は、生体の免疫を賦活することを通じてのみ発揮されるため、従来の抗がん剤等と全く異なる。ペプチドは抗がん剤のように直接がん細胞を殺傷せず、また抗体医薬と異なりがん細胞と結合する能力もなく、更に分子標的薬の一部のように、血管などに作用することもない。したがって用法・用量については、過去の開発経験に学ぶことがほとんどできないので、手さぐりに進行しているといえる。

ペプチドワクチン療法の用法については、現在、臨床試験で多くの試みがなされている段階である。投与ルートとしては主に皮下投与と皮内投与法があり、また投与ペプチド数は単剤から 10 種類ペプチドまでが、また投与間隔については毎週もしくは隔週投与がこれまで報告されている^{7~9, 19~25)}。一方ペプチド選択の方式にも 2 種類ある。がん種ごとに共通のペプチドを投与する方式^{19~25)}と、久留米大学方式のように、多数のペプチドを予め準備して投与前の免疫反応に応じて投与するテーラーメイド型の方式である^{7~9)}。前者はがん抗原重視型であり、後者は免疫反応重視型といえる。

用量についてはペプチドあたり 1~10 mg までの報告がなされているが、いずれも抗がん剤のような MTD

(maximal tolerable dose) は報告されていない。しかし、MAD (maximal acceptable dose) は4ペプチド投与の場合にはペプチドあたり3.0 mgとの報告がなされている²⁷⁾。今後、多くの知見がえられるものと思われるが、多様な用法・用量が想定される。

7. ペプチドワクチン療法のバイオマーカー

がんワクチンが医薬としての条件の1つである反証可能性を獲得するためには、臨床効果と相関するバイオマーカーの開発が必要である。がんワクチン療法に限らずがん免疫療法には、過去において予後予測可能な検査データとしては、投与前白血球数のみという前時代的なものしかなかった。がん抗原の多様性、免疫反応の多様性・多重性、免疫誘導の複雑性を考慮した場合には、その免疫療法への予後予測可能なバイオマーカーの開発が不可欠といえる。

ペプチドワクチン療法においては、バイオマーカーとしてペプチド特異的細胞性免疫もしくは液性免疫が生命予後と相関することも明らかになりつつある²⁸⁻³¹⁾。ただし、投与ペプチドに対する細胞性免疫反応 (CTL 反応) の測定技術はいまだ世界標準のものがないので、実施施設でのばらつきが大きな課題になっている³²⁾。これまでの細胞性免疫反応 (CTL 反応) には以下のような方法が存在する。

- 遊離インターフェロン測定法
- ⁵¹Cr-遊離法
- CTL-前駆細胞算出法
- ELISPOT 法
- 細胞内サイトカイン染色法
- HLA-Multimer 法

これらのいずれもが、再現性や感度上の課題を抱えているといえる。それは血液中には、例え抗原特異的 CTL が存在するとしても、抗原特異的 CTL 前駆細胞は1万~110万個に1個くらいしか存在しないことに由来するといえる³³⁾。したがって、たとえワクチン療法により10倍ないしは100倍に賦活化されたとしても、1%以下である。世界水準の確立に向けた呼び掛けが現在なされているので、その成果が注目される³²⁾。

一方、久留米大学では抗原特異的な液性免疫反応即ち抗原特異的 IgG 抗体を、多くの検体数でも簡便に測定できる LUMINEX 法を用いて測定して、バイオマーカーとして活用している^{26,31)}。T 細胞から指令をうけた抗原特異的 B 細胞は、形質細胞に分化して大量の抗体を産生する。ELISA 法、LUMINEX 法をはじめとして抗体測定技術はすでに確立されているため、抗体がバイオマ

ーカー活用されれば、再現性や感度上の課題は解決するものと推定される。実際に、テラーメイドペプチドワクチン症例500例でのバイオマーカー解析では、抗原特異的 IgG 抗体と生命予後の相関性は、統計学的に、抗原特異的キラー T 細胞活性の10倍以上の感度であった³¹⁾。

8. ペプチドワクチンのランダム化比較試験

ペプチドワクチンのランダム化比較試験の論文発表は、調べた限りでは学会発表を除くと出されていなかった。最近になり、久留米大学では前立腺がん症例に対するがんワクチンのランダム化比較試験を実施して、極めて優れた臨床効果について発表することができた (無増悪生存期間中央値: ワクチン群 8.5 か月 vs 標準治療群 2.8 か月, $p=0.0012$) (Fig. 4)³⁴⁾。全生存期間の比較においても、ワクチン群が勝っていた (全生存期間中央値: ワクチン群未到達 vs 標準治療群 16.1 か月, $p=0.0328$)。

このがんワクチンは、患者個々人の投与前のがん免疫力を重視したテラーメイド型ペプチドワクチンであり、ランダム化比較試験の結果が良好であったため、2010年5月18日には高度先進医療に採択されたものと判断される。久留米大学ではテラーメイドペプチドワクチン臨床試験を2001年から開始していたので、2010年になり、ランダム化比較試験成績の発表が可能になった。

我が国の他施設や諸外国でも現在、ランダム化比較試験が実施されており、近々発表されるものと予想され、その臨床成果が期待される。とりわけ、東京大学発のバイオベンチャーである(株)オンコセラピー社の、膵臓がんに対するペプチドワクチンランダム化比較試験 (治験) に、世界初のペプチドワクチン実用化の期待が集まっている。150余の症例登録はすでに終了し、2010年11月中旬になり中間解析が行われ順調な経緯をたどっており、試験継続との発表が企業側からなされた。

9. まとめ

1975年にモノクローナル抗体の作成ができるようになり、その23年後(1997年)以降、がんに対する抗体薬の日常治療での活用が可能になった。したがって、「がん抗原ペプチド」の発見が1990年であることから、がんワクチンが日常の治療で活用できる時代は2013年過ぎかと予想される。がんペプチドワクチン療法はこの5年間に飛躍的な進展がみられている。しかし、たとえ実用化されたとしてもがんワクチン特有の有害事象や限界を正しく理解し、各種標準治療を組み合わせた複合的な治療が望まれる。また、各種ワクチン療法の特徴を理

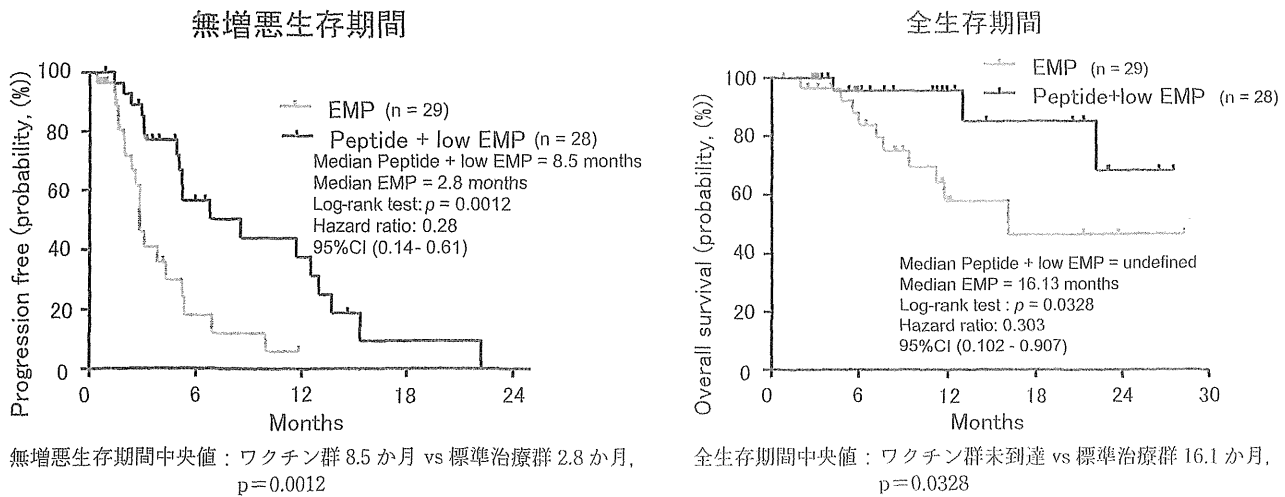


Fig. 4 再燃前立腺がんへのペプチドワクチンのランダム化比較試験 (文献 8 より)

解して、がん種や病期に適合したワクチン治療法を選択することが求められる。

文 献

- 1) Van der Bruggen P, et al.: *Science*, **254**, 1643 (1990).
- 2) Cheever MA, et al.: *Clin. Cancer Res.*, **15**, 5323 (2009).
- 3) Kawakami Y, et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **91**, 3515 (1994).
- 4) Yang D, et al.: *Cancer Res.*, **59**, 4056 (1999).
- 5) Ito M, et al.: *Cancer Res.*, **61**, 2038 (2001).
- 6) Shichijo S, et al.: *J. Exp. Med.*, **187**, 288 (1998).
- 7) Yajima N, et al.: *Clin. Cancer Res.*, **11**, 5900 (2005).
- 8) Noguchi M, et al.: *Cancer Immunol. Immunotherapy*, **59**, 1001 (2010).
- 9) Terasaki M, et al.: *J. Clin. Oncol.*, 2010, in press.
- 10) Homma S, et al.: *Oncol. Res.*, **18**, 343 (2007).
- 11) Kitano H.: *Nature*, **426**, 125 (2003).
- 12) Mochizuki K, et al.: *Int. J. Oncol.*, **25**, 121 (2004).
- 13) website: <http://www.drugs.com/news/cell-genesys-halts-vital-2-gvax-trial-advanced-prostate-cancer-13371.html> +.
- 14) Bendandi M.: *Nature Reviews Cancer*. 2009; **9**, 675 (2009).
- 15) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry; Clinical Con-

siderations for Therapeutic Cancer Vaccines, draft guidance. 2009, September.

- 16) Slingluff CL, et al.: *Clin. Can. Res.*, **15**, 7036 (2009).
- 17) Yoshida K, et al.: *Oncol. Rep.*, **25**, 57 (2010).
- 18) Tsuda N, et al.: *J. Immunother.*, **27**, 60 (2004).
- 19) Rosenberg SA, et al.: *Nature Med.*, **10**, 909 (2004).
- 20) Jain N, et al.: *Cancer*, 3924 (2009).
- 21) Barve M, et al.: *J. Clin. Oncol.*, **27**, 4418 (2008).
- 22) Hattori T, et al.: *Cancer Immunol. Immunother.*, **58**, 1843 (2009).
- 23) Karbach J, et al.: *Int. J. Cancer*, **126**, 909 (2010).
- 24) Oka Y, et al.: *Curr. Opin. Immunol.*, **20**, 211 (2008).
- 25) Honma I, et al.: *Cancer Immunol. Immunother.*, **58**, 1801 (2009).
- 26) Miyazawa M, et al.: *Cancer Sci.*, **101**, 433 (2010).
- 27) Noguchi, et al.: *Prostate*, Sep. 28 (2010) [Epub a head of print].
- 28) Mine T, et al.: *Clin. Cancer Res.*, **10**, 929 (2004).
- 29) Itoh K, et al.: *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **39**, 73 (2009).
- 30) Sasada T, et al.: *Eur. J. Cancer*, **46**, 1514 (2010).
- 31) Noguchi et al.: *Cancer Biol. Ther.*, 2010, in press.
- 32) Janetzki S, et al.: *Immunity*, **31**, 527 (2009).
- 33) Hida N, et al.: *Cancer Immunol. Immunother.*, **51**, 219 (2002).

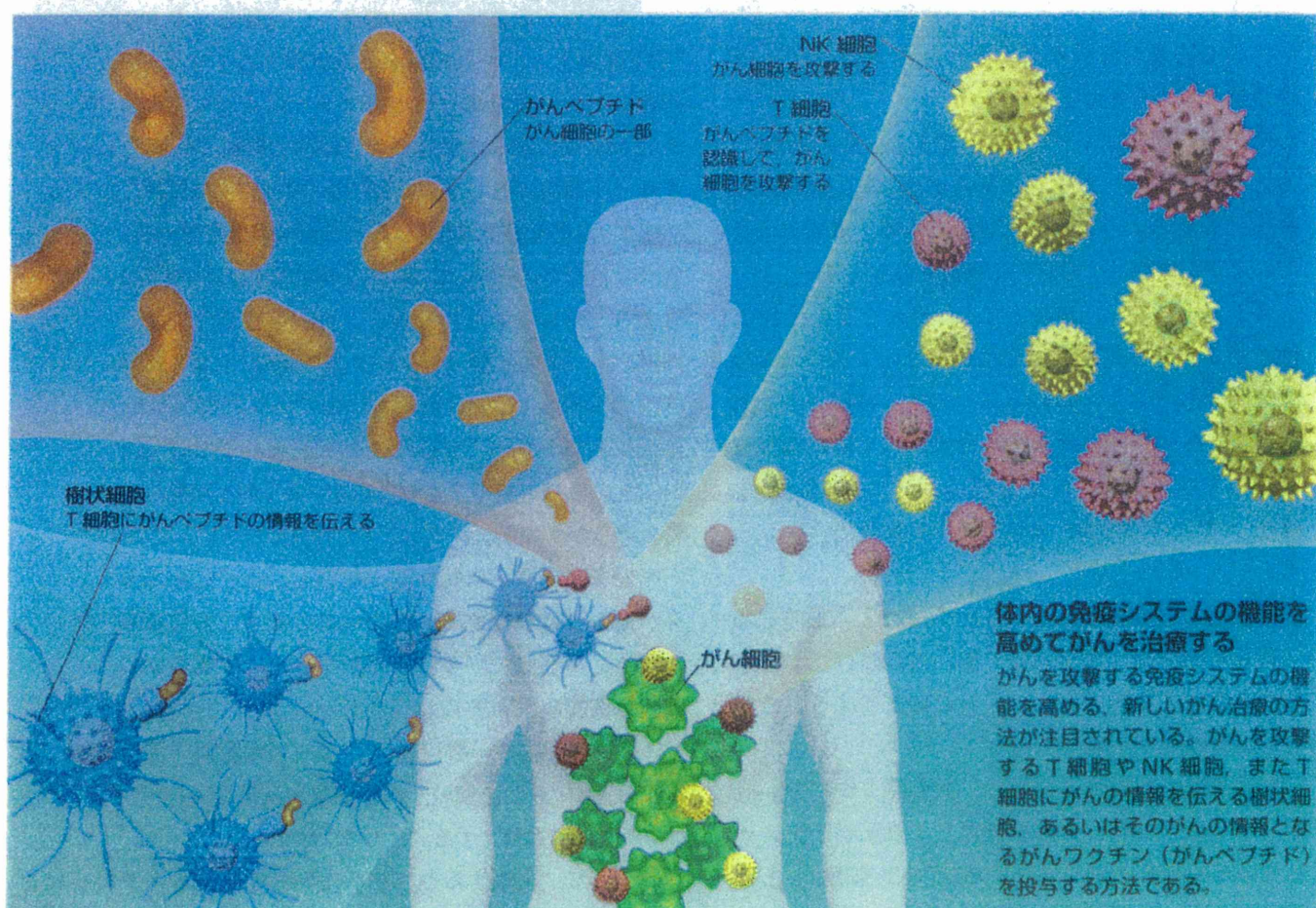
免疫を利用した新しい治療

免疫細胞とがんワクチンを使って、がんを攻撃するシステムを体内に構築

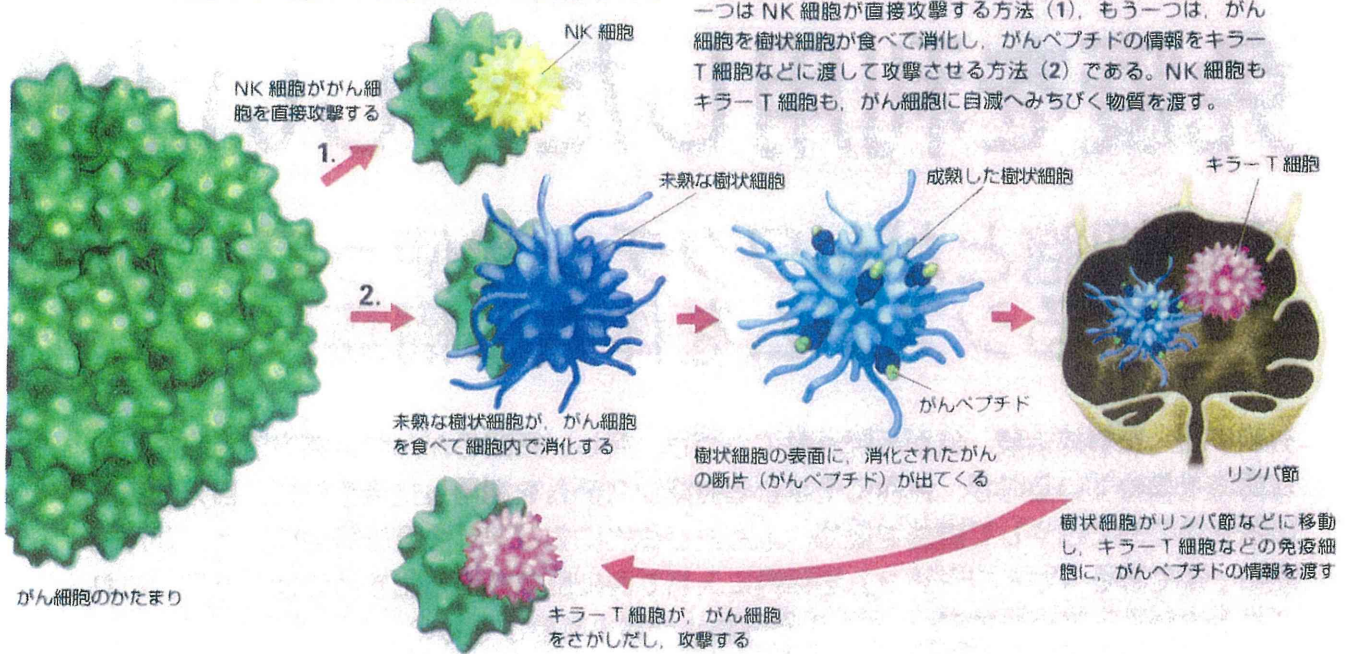
外科手術，放射線治療，抗がん剤治療につづき，新しい第四のがんの治療方法として大きな期待を集めているのが，体内にそなわる免疫システムを利用した治療法だ。自分の免疫細胞を体の外でふやして機能を高め，ふたたび体内にもどす「免疫細胞治療」と，がん細胞の一部である「がんワクチン」を体内に入れて免疫反応を活性化させる治療がある。これまでの治療法とあわせて使い，がんの再発防止や縮小を助けるものとして注目されている。

協力 後藤重則
瀬田クリニック東京院長

伊東恭悟
久留米大学医学部教授



体内のがん細胞は、複数の方法によって攻撃される



私たちの体内には、外から侵入してくる細菌やウイルスなどの病原体から身を守る「免疫システム」がそなわっている。この免疫システムは、体の外から侵入してくる“よそ者”だけを攻撃するわけではない。自分自身の体内から生まれた、“身内の厄介者”を攻撃することもできるのだ。

その厄介者とは「がん細胞」である。がん細胞は、もともと正常だった細胞に異常が生じて、体内で無秩序にふるようになった細胞である。異常にふえていくがん細胞は、しだいに臓器をおかしていく。

本シリーズでは、前号までに、がんの主な治療方法である外科手術、放射線治療、そして抗がん剤治療を紹介してきた。これら三つの主な治療方法に加え、もともと体内にそなわる免疫システムの機能を高めるやり方で、がんを治療しようとする方法が、現在、「第四の治療法」として注目を集めている。

がん細胞は免疫細胞の連携プレーによって攻撃される

もともと免疫システムは、私たちの体内でがん細胞を攻撃する能力がある。いったいどのように攻撃しているのだろうか。

がん細胞を攻撃する方法は、大きく二つに分かれる。一つは、つねに体内を循環して攻撃相手をさがしている「ナチュラルキラー細胞(NK細胞)」とい

う免疫細胞が、がん細胞を直接攻撃する方法である(上図の1)。NK細胞はがん細胞をみつけると、自滅にみちびく反応を引き起こす物質を渡す。

もう一つの攻撃は、がん細胞への攻撃をうながす「樹状細胞」と、がん細胞を直接攻撃する「キラーT細胞」という免疫細胞の連携プレーによって行われる(上図の2)。樹状細胞はつねに体内を循環しており、キラーT細胞はリンパ節などに多く存在する細胞だ。

まず、未熟な樹状細胞が、弱ったがん細胞を食べる。食べられたがん細胞は、未熟な樹状細胞の体内で消化され、細かい断片になる。このがんの断片「がんペプチド(非常に短いタンパク質の断片)」は、細胞内の通路を通して細胞の表面に出てくる。このとき、直接顔を出すわけではなく、細胞表面に散らばっている、タンパク質でできた多くの“手”の上に乗って姿をあらわすのだ。

やがて、未熟な樹状細胞は成熟し、近くにあるリンパ節などに移動する。ここにはさまざまな免疫細胞が多く存在している。その中でも、厄介者のがん細胞を直接攻撃するのは「キラーT細胞(「T細胞」という免疫細胞の一種)」だ。キラーT細胞は、自分の表面上の“手”を使い、樹状細胞から出ているがんペプチドを“認識”する。そして、次々にふえていく。

こうして、攻撃するべき相手を知った大量のキラ

ーT細胞は、血液やリンパ液の流れによってがん細胞をさがす。リンパ液とは、血管からしみでた液体成分で、体内にはりめぐらされたリンパ管を流れるものだ。

体内の細胞は、自分自身の一部を乗せた“手”を表面に出している。がん細胞も、表面上に“手”をもっており、がんペプチド、つまり自分自身の一部を乗せている。キラーT細胞は、がん細胞の表面上のがんペプチドを“認識”して、それが以前、樹状細胞から出ていたものと同じであることを知ると、その細胞を攻撃すべき相手と理解する。そして、NK細胞と同じように自滅へとみちびくのだ（NK細胞ががん細胞をみつける方法はあとでのべる）。

しかし、私たちが本来もっている免疫システムの力だけではがん細胞に強いダメージはあたえられない。このため、がん治療では、この機能を人工的に高める必要がある。

体の外で免疫細胞をきたえ直す

私たちの体内にそなわる免疫システムの機能を高め、利用するがん治療は、すでに19世紀の終わりころにあった。ヒトに感染する細菌の一部をがん組織（がん細胞のかたまり）に注入したことが、最初の治

療だったといわれる。

1980年代になると、患者の免疫細胞を体の外で一度“きたえ直す”「免疫細胞治療」がはじめられた。これは、患者の血液から取り出した免疫細胞に薬を加えて、ふやし、機能を高めたあと、ふたたび患者の体内にもどす方法だ。

この治療がはじまった当時は、血液中に含まれる免疫細胞ががん細胞を殺すことはわかっていたものの、どんな免疫細胞がはたらいているのか、くわしくはわかっていなかった。しかし1990年代の終わりころから、さまざまな種類の免疫細胞と、それらの機能を高める分子の存在が明らかになってきた。免疫細胞治療を専門に行う瀬田クリニック東京の後藤重則院長は、「免疫の研究が大きく進歩したおかげで、患者さんのがんの性質や体の状態に合わせて、治療に最適な免疫細胞を選んで投与できる時代になりました」と語る。現在、免疫細胞治療に使われている免疫細胞は、NK細胞、樹状細胞、T細胞である。

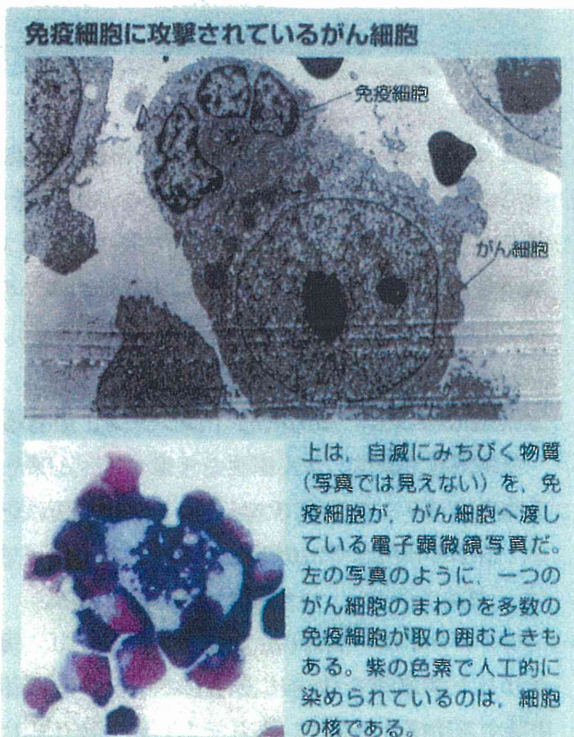
キラーT細胞の目をごまかすがん細胞はNK細胞が攻撃

では実際、患者に適した免疫細胞はどのようにして選ばれているのだろうか。最も大きな基準となるのは、患者のがん細胞が、免疫システムから“かくれる”しくみをもっているかどうかである。キラーT細胞の攻撃を受けるうちに、みつけれないよう、みずからの目印をかくすがん細胞が出てくるのだ。

この目印とは、がん細胞の表面上の“手”の上にあるがんペプチドである。このように、“手”の数の減ったがん細胞があらわれると、“手”の上のがんペプチドを“認識”して攻撃するキラーT細胞や、キラーT細胞の攻撃をうながす樹状細胞をいくら体内に投入しても、がん細胞は攻撃されない。

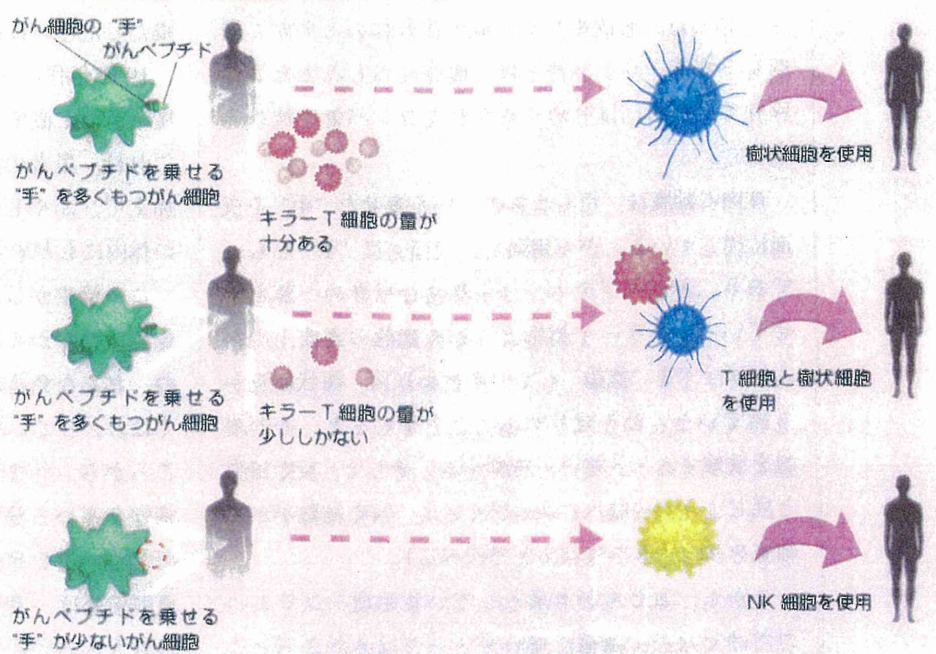
しかし幸いなことに、このような、目印をかくしたがん細胞をみつけることを得意とする免疫細胞がいる。NK細胞である。正常な細胞は表面に10万～100万個もの“手”をもつ。NK細胞は、逆にこの“手”の少ない状態を目印にして、攻撃すべき細胞をみつけているのだ。がん細胞はしたたかであるが、免疫システムも負けてはいない。

瀬田クリニック東京では、免疫細胞治療を行う前に、患者のがん組織を使った「免疫組織染色検査」



免疫細胞治療では、治療ケースごとに適した細胞を選んでいる

患者のがんの性質や、体の状況によって、免疫細胞治療で使う細胞の種類はことなる。体内のがん細胞が、がんペプチドを乗せる“手”を表面に多く出しており、かつ十分な量のキラーT細胞をもつ患者には樹状細胞が使われる。一方、キラーT細胞の量が少ない患者には、T細胞も樹状細胞とあわせて使われる。なお、樹状細胞が作成できないケースでは、T細胞のみで治療する場合もある。T細胞にも2種類あり、いっしょに使う抗がん剤などの相性によって使い分けられる。また、体内のがん細胞が、がんペプチドを乗せる“手”を少ししか表面に出していないときはNK細胞が使われる。



という方法で、患者のがん細胞にどれだけ“手”が出ているのかを調べる。“手”がほとんどない場合は、NK細胞が治療に使われる。反対に“手”が多くみつかった場合は、樹状細胞やT細胞を使うことになる。

樹状細胞を使った治療を行ううえでは、患者の体内に存在するキラーT細胞の数が問題になる。体内に十分なキラーT細胞がない患者に、樹状細胞をいくら投与しても、実際に攻撃を行う細胞がないため意味はない。そのため、このような患者にはT細胞をあわせて投与する。体内に十分なキラーT細胞がある場合は、樹状細胞単独での治療も効果的だ。

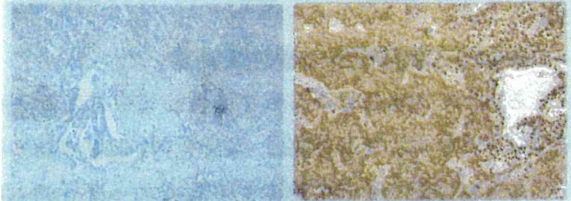
しかし、樹状細胞は血中の免疫細胞の1%にも満たないほど少なく、治療用に取りだすことがむずかしい。このため、血液から樹状細胞に成長する前の細胞「単球」を取りだし、体外で樹状細胞に成長させる。

さらにこのとき、樹状細胞にはNK細胞やT細胞には行われない特別な“教育”がほどこされる。手術で患者から取りだしたがん組織の断片や、人工的に合成されたがんペプチドを樹状細胞にあたえるのだ。こうして樹状細胞は、キラーT細胞などに伝える敵の情報を教えこまれるわけだ(102ページにイラスト)。しかしこのような、がんの情報となる物質が手に入らない場合は、樹状細胞を使わずにT細胞のみを投与する。

現在、年間5000～1万人の患者が免疫細胞治療を

治療前がん細胞の“手”を染めて量を調べる

“手”が消失しているがん組織 “手”が多数出ているがん組織



がん組織(がん細胞のかたまり。写真では水色に見える)に、がん細胞の“手”にくっつく、褐色の色素のついたタンパク質を反応させた写真。がん細胞の表面に“手”がほとんど出ていないケース(左)と、“手”が多数出ているケース(右)の差は明らかだ。患者には治療前にこの検査が行われる。

はじめています。「免疫細胞治療は、手術や放射線治療とちがいで、検出できないような小さながん組織でも見のがすことはありません。手術で取り残したような小さながんを攻撃できるため、手術後のがんの再発防止のために使うのが効果的です」(後藤院長)。

感染症のように、がんにも「ワクチン」がある

免疫細胞治療は、がん細胞を攻撃する“兵隊たち”を体内に送りこむ方法であった。この治療方法と並び、免疫を利用した治療として注目を集めているのが、「がんワクチン」を使った治療方法である。

ワクチンとは一般的に、毒性をなくしたり、弱めたりした病原体を体内に投与して、その病原体を排除する治療法を指す。これをあらかじめ体内に入

れておくと、体内の免疫システムが、その病原体への攻撃準備をととのえる。このため、いざ強力な病原体に侵入されたときには、免疫システムがすばやく強力にはたらくのだ。つまりワクチンは、免疫細胞に攻撃相手の情報を覚えこませるために使われる。

がんのワクチンには予防ワクチンと治療ワクチンがある。予防ワクチンの中身は一般的なワクチンと似ており、がんを引き起こすような病原体（ウイルスなど）のタンパク質やペプチドである。これを体内に入れておき、病原体が感染したときの攻撃態勢をととのえておく。予防ワクチンには現在、子宮頸がんをおこすヒトパピローマウイルス、^{かん}肝がんの原因となるB型肝炎ウイルスの一部が使われている。

一方、治療ワクチンには加工したがん細胞や、がんに関係したタンパク質、遺伝子、そしてキラーT細胞の目印としてがん細胞の表面に出るペプチドが使われる。がんは体の外からくる病原体とちがいで、もともと体内に存在しているものだ。がんのかたまりが見つかった段階でのがん細胞の数(100億個以上)にくらべて、がん細胞を攻撃する免疫細胞は少ない。治療ワクチンは、がん細胞を攻撃する免疫細胞をふやすために、体外からがんの情報を免疫細胞にあたえる方法だ。

1990年、ベルギーの免疫学者、テリー・ブーン博士らは、メラノーマ（皮膚などにできるがん）から、

はじめてのがんペプチド「MAGE1」を発見した。現在もさまざまな方法でがんペプチドの探索は行われており、数千ものがんペプチドが見つまっている。

一人一人の体内ではたらくがんペプチドを調べる

ところで、実際に患者の体内で、キラーT細胞の目印として使われているがんペプチドは、がん化した細胞（器官）の種類によってことなる。また、がん細胞の表面でがんペプチドを乗せる“手”（HLA）の形（HLA型）がことなれば、乗るがんペプチドの種類もことなる。HLAは全部で100種類以上あり、個人差がある。一般的に、同じ種類のがんで、同じHLA型をもつヒトには、共通のペプチドを使う。

さらに、患者一人一人に合わせたがんペプチドを投与するテラーメイド型のがんワクチン治療が、福岡県の久留米大学で行われている。この方法では、まず患者のHLA型を調べ、そのHLA型が乗せることのできる10～20種類のがんペプチドを候補にあげる。そして、候補のうち、体内で免疫システムが目印として使っているがんペプチドを調べるのだ。

テラーメイド治療の研究を行っている久留米大学医学部の伊東恭悟教授は、「同じ種類のがんにかかっている、一人一人、体内にあらわれるがんペプチドはちがいます。これを調べ、すでに体内で、攻撃態勢のととのっているペプチドを投与します。こ

体外で自分の免疫細胞をふやし、機能を高めて体内にもどす免疫細胞治療

患者の血液から免疫細胞を取りだし、ふたたび体内にもどすまでの治療の流れを示した。樹状細胞は、単球の段階で取りだし、体外で樹状細胞に成長させる。また、手術時に取りだされたがん組織の断片や合成がんペプチドをあたえ、キラーT細胞などに情報として伝えるべきがんペプチドを表面に出させる。

