

がん免疫療法開発の進展と腫瘍免疫学の進歩

河上 裕

2013年当時、腫瘍免疫学とがん免疫療法の全体像を、基礎から臨床まで、広くまとめて勉強できる教科書が日本には存在しないことから、実験医学増刊『腫瘍免疫学とがん免疫療法』を企画出版したところ、多くの方に読んでいただくことができた。ただし、残念ながら、当時、免疫チェックポイント阻害薬やCAR-T養子免疫療法などですでに臨床試験でよい結果が示されていたものの、まだ未公表のことも多く、十分に記載することができなかった。しかし、その後のがん免疫療法の臨床試験の成果、それに伴う腫瘍免疫学、特にヒトの腫瘍免疫学の発展には目を見張るものがあり、『腫瘍免疫学とがん免疫療法』の改訂が強く望まれていた。特に免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験結果は当初の想定を超える治療効果を示した。標準治療が効かなくなった進行がんに対しても免疫療法で治癒に近い延命効果をもたらすことも不可能ではないこと、従来、免疫療法が効く特殊ながんとされていた悪性黒色腫と腎がんを超えて、さまざまながんで治療効果が認められたことなどである。その結果、従来の、がん免疫療法では腫瘍縮小効果は期待できないが、標準治療後の再発予防や延命ぐらいならば可能かもしれないとの考えは変わり、**本当に効く免疫療法は進行がんに対しても有効であることが明らかになり、がん免疫療法の臨床の場での位置付けは一変した。**がん細胞ではなく免疫細胞上の分子を治療標的にした薬剤により、明確な治療効果を示したこと、また従来の抗腫瘍免疫増強に向けてアクセルをふかす手法から、がん免疫を抑制しているブレーキを解除する方法により治療効果を示したことなど、がん治療のパラダイムシフトを起こしたという理由で、Science誌はCancer immunotherapyを2013年度Breakthrough of the Yearに選び、現在、世界中の企業とアカデミアの両者でがん免疫療法の開発が協力に推し進められ、がん治療開発の方向性も変わりつつある。

一方、免疫療法は効くというのが強調され過ぎることによる誤解も生じている。現時点での多くのがんでの奏効率は10～30%程度であり、じつは効かない症例の方が多い。今後、どうして効いたのか、なぜ効かないのかを説明できるヒトがん免疫病態の解明、それに基づいた適切な症例や適切な免疫療法の選択などの個別化治療を可能にするバイオマーカーの同定、また効果が期待できない症例を効くように変える方法も含めて、治療効果を上げるために、異なる機序のがん治療を併用したり、重要ながん免疫応答の調節ポイントに対する免疫制御法を組み合わせる複合がん免疫療法の開発が期待されている(図1)。がんの総説Hallmarks of Cancerの2011年版では、がんの特徴として、免疫からの逃避と炎症によるがん進展促進が新たにあげられていたが、今、改めて臨床に直結す

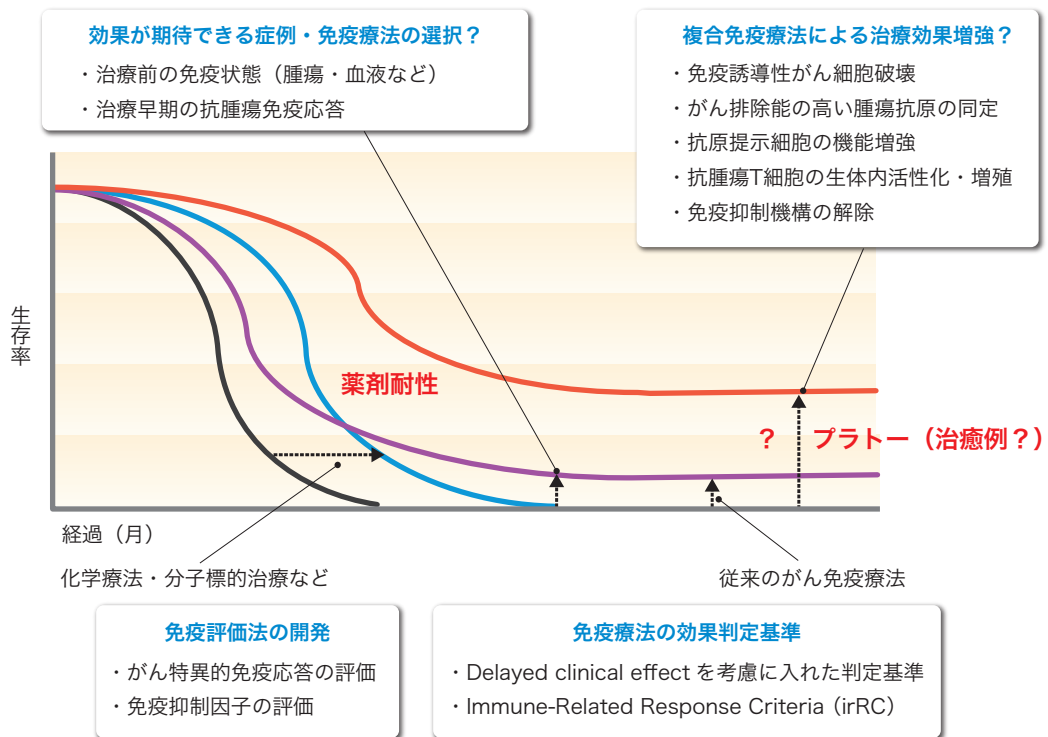



図1 がん免疫療法の特徴と開発における課題

最近の免疫療法は、薬剤耐性の課題を抱える化学療法や分子標的治療と比較して、効く症例では、比較的長期延命を期待できる。一方、まだ治療効果が得られる症例は限られており、今後、効果の期待できる症例の選択や適切な免疫療法の選択など、個別化治療を可能にするバイオマーカーの同定、および化学療法や分子標的薬など機序の異なるがん治療や、抗腫瘍免疫応答に重要な免疫制御剤を適切に組み合わせる複合がん免疫療法の開発が期待されている。

るヒトがん免疫病態の解明が求められている。

ヒト腫瘍免疫学は、マウス腫瘍モデルでの研究に加えて、がん免疫療法の開発とともに発展してきた。免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験での解析は腫瘍免疫学の発展に多大な貢献をした。今後のさらなるヒト免疫病態の解明のためには、遺伝子改変マウスなどを駆使した動物実験とともに、システム生物学的解析 (multi-omics)、体系的な免疫細胞解析、免疫系ヒト化マウス、iPS細胞技術などの新技術を駆使した研究が重要である。今、改めて、私の米国留学中の師である Steven Rosenberg 博士の「臨床での課題>基礎研究>臨床での検証」をサイクル的に何度もくり返して進める translational research の教えと、Leory Hood 博士の「医学・生物学の重要な問いに答えるためには新技術の開発が重要」との教えの重要性が身にしみる。このような状況を打破するために、個々の企業とアカデミアの産学連携を超えて、米国では、国の主導による Precision



Medicine InitiativeやCancer Moonshot Initiative, さらに複数の民間による数百億円単位の資金提供によるmulti-omicsとがん免疫の融合, およびデータなどの共有による効率的ながん研究の進展をめざした大きな共同研究体制の構築が進められている。日本でも2016年に新たに開始した日本医療研究開発機構(AMED)がん研究プロジェクトでは, 免疫研究も一大項目としてとり上げられているが, 改めて全国的ながん患者ネットワークの整備とオミクス解析拠点の確立など産官学連携研究推進体制の再構築が必要とされている。いろいろな点で米国とは桁が違う状況ではあるが, 日本では, 遺伝的・環境的な違い, 同じがん種でも病型の違いなども考慮して, 研究者の知恵を絞った独自の研究により, がん免疫研究に挑んで行くべきであろう。

本書では, **腫瘍免疫学の基礎(がん免疫応答を担う免疫システム, がんの特徴的な免疫病態とその制御法)**から**臨床応用(各種免疫制御法, 個別化免疫療法, 複合免疫療法, 免疫応答評価, バイオマーカー)**, **臨床試験の実施・評価のために必要な課題(開発体制, レギュラトリーサイエンス)**まで, 広く重要な項目を網羅し, updateしている。誌面の都合上, まだまだ足りない状態ではあるが, がん免疫にすでにかかわっている研究者や臨床医だけでなく, より広く, 医学・医療関係者, がん免疫に興味をもつ初学者の方にも本特集に目を通していただき, 腫瘍免疫学とがん免疫療法に興味をもっていただければ幸いである。

以下に本特集を読むにあたって, 腫瘍免疫学とがん免疫療法の現状を概説しておきたい。

腫瘍免疫学の発展とヒトがん免疫病態の解明

腫瘍免疫学はがん患者の免疫病態の理解による治療法の開発を大きな目標の1つとしており, 動物実験に加えて, 臨床試験の実施・評価・解析とともに発展してきた。ヒトの免疫病態は多様であり, 患者ごとに治療法もその効果も異なることは当然である。免疫は外来異物に対する生体防御機構として発達し, 自己の細胞を攻撃しないことが基本であるが(自己免疫寛容), 自己の細胞に遺伝子異常が生じて異常増殖するがん細胞を, 免疫機構はどこまで非自己とみなして排除することができるのか。

がん細胞と免疫細胞の相互作用を考える場合, 1つの細胞からの長期間にわたるがん発生・形成過程における免疫病態と, 多様な機序ですでに免疫防御から逃避してきた臨床で診断されるがんの病態は分けて考える必要がある(図2)。前者では, T細胞やNK細胞を主体とした免疫監視機構, 慢性炎症も含めて, 主にマクロファージなど自然免疫系による変異細胞の増殖・生存・浸潤増強や血管新生を介したがん進展の促進, 免疫編集(遺伝子不安定性を基本性質としてもつがん細胞では, 高免疫原性腫瘍抗原の欠失, HLAなどの抗原処理・提示分子の異常による免疫抵抗性の獲得, TGF- β 産生やPD-L1発現など

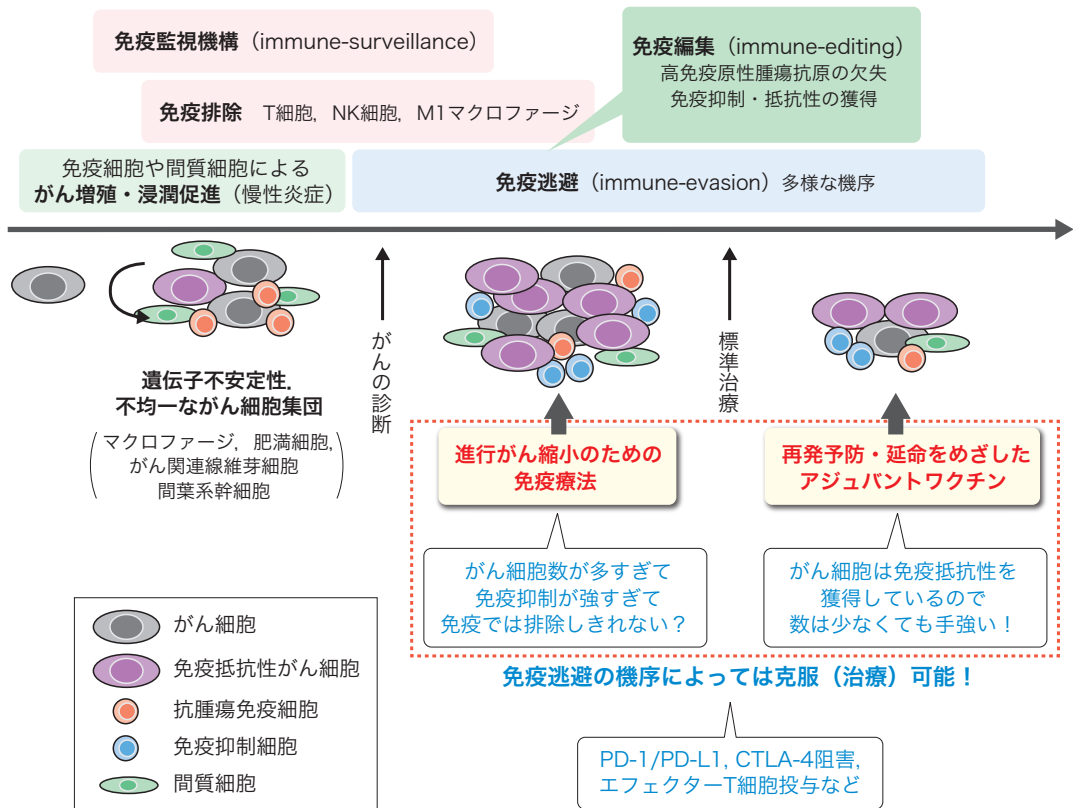



図2 がん形成過程におけるがん細胞に対する免疫の関与：免疫監視と免疫逃避

遺伝子不安定性をもつがん細胞は、その形成過程で、NK細胞やT細胞などによる排除を受けるが(免疫監視機構)、やがて免疫編集による免疫逃避が起こるため、臨床でみられるがん細胞は免疫抵抗性や抑制性を獲得している。PD-1/PD-L1相互作用など、その機序によっては、治療による抗腫瘍免疫活性化によるがん細胞の排除が可能である。マクロファージなどの免疫細胞や間質細胞はむしろがん細胞の増殖・浸潤を促進する。

による免疫抑制性の獲得がみられる)による免疫抵抗性がん細胞の選択的増殖、免疫逃避が重要である。後者では、がん微小環境において、がん細胞促進的かつ免疫抑制的な環境が形成されているが、がん細胞の遺伝子異常を起点とした免疫抑制と誘導された抗腫瘍T細胞を起点とした免疫抑制(adaptive immune resistance)が存在し、免疫療法では、それぞれに対応した適切な治療戦略が必要である。

1990年代のヒトT細胞が認識する腫瘍抗原の同定とHLAテトラマー技術などの開発は、がん患者の体内で、どんな抗腫瘍T細胞(認識腫瘍抗原, 結合親和性)が、どこに(腫瘍内など)、どれほど(量的評価)、どのような状態(免疫応答性, サイトカイン産生能, 細胞傷害能など)(質的評価)で存在するのか、あるいは存在しないのかを科学的に評価することを可能にし、効果的な免疫療法のPOC(proof of concept)の確認、また



効かない場合の具体的な問題点を理解することが可能になった。さらにゲノムDNAや遺伝子発現などの遺伝子解析技術を加えて、近年の免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験における総合的な解析は、ヒトのがん免疫病態の理解に多大な貢献をしてきた。ヒトがん免疫病態は、がん細胞の遺伝子異常、患者の免疫応答体質、環境因子に規定され、患者ごとに異なる。免疫制御によりがん細胞排除が可能な患者もいるし、患者自身の免疫応答を超えて、マウスで作製したモノクローナル抗体や遺伝子改変T細胞など人工的な免疫反応によりがん細胞の排除が可能な患者もいる。前者では、DNA突然変異由来抗原（neoantigen：ネオ抗原）特異的なT細胞ががん細胞排除に重要であることもわかり、患者ごとに異なるネオ抗原に対するT細胞の増強による、副作用のない治療戦略も検討されている。

また、がんの免疫病態は、免疫療法だけでなく、外科治療、化学療法・分子標的治療、放射線治療など広く関与することが報告されつつあり、腫瘍免疫学は、「がん」というさまざまな細胞を巻き込んだ全身性疾患における免疫の役割の理解、その結果のがんの医療への応用という視点で発展しつつある。ヒトがん免疫の研究は、マウスとヒトとの相違、対象となるヒトがんに応じた適切なマウス腫瘍モデル（化学発がん、あるいは遺伝子改変による自然発生マウス腫瘍モデル）の利用の必要性を改めて提議した。今、マウスモデル研究に加えて、自己学習型スーパーコンピューターを用いたシステム生物学的解析や体系的な免疫解析、*in vivo*分子・細胞イメージング、さらにiPS細胞技術や免疫系ヒト化マウスなどの新技術を駆使したヒトがん免疫研究の重要性がますます高まっている。

がん免疫療法開発の進歩と今後の課題

1900年頃に細菌を用いたColeyワクチンにはじまったがん免疫療法は、その後、非特異的免疫賦活剤、サイトカイン療法、抗腫瘍モノクローナル抗体、同種造血幹細胞移植、がんワクチン、抗腫瘍リンパ球を用いた養子免疫療法、免疫調節性抗体や薬剤など、それぞれ開発順に、主に単独投与での治療効果が検討されてきた（図3）。腫瘍抗原特異的T細胞応答を利用するがん免疫療法は、マウスモデルの実験結果から、長年、期待されていたが、多くのがんワクチンの第Ⅲ相臨床試験での失敗など最近まで成功例が限られていた。ところが、免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1/PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体）という、従来の抗腫瘍免疫応答を増強するというアクセルをふかす方法とは異なり、抗腫瘍免疫を妨げているブレーキをはずすという方法が、想定以上にさまざまながんで治療効果を示すことが明らかになった。また抗腫瘍T細胞養子免疫療法においては、従来の患者由来のT細胞の利用を超えて、人工的な遺伝子改変抗腫瘍T細胞を利用することが可能になり、適応範囲が大幅に拡大した。全エキソンシークエンスデータを用いて患者

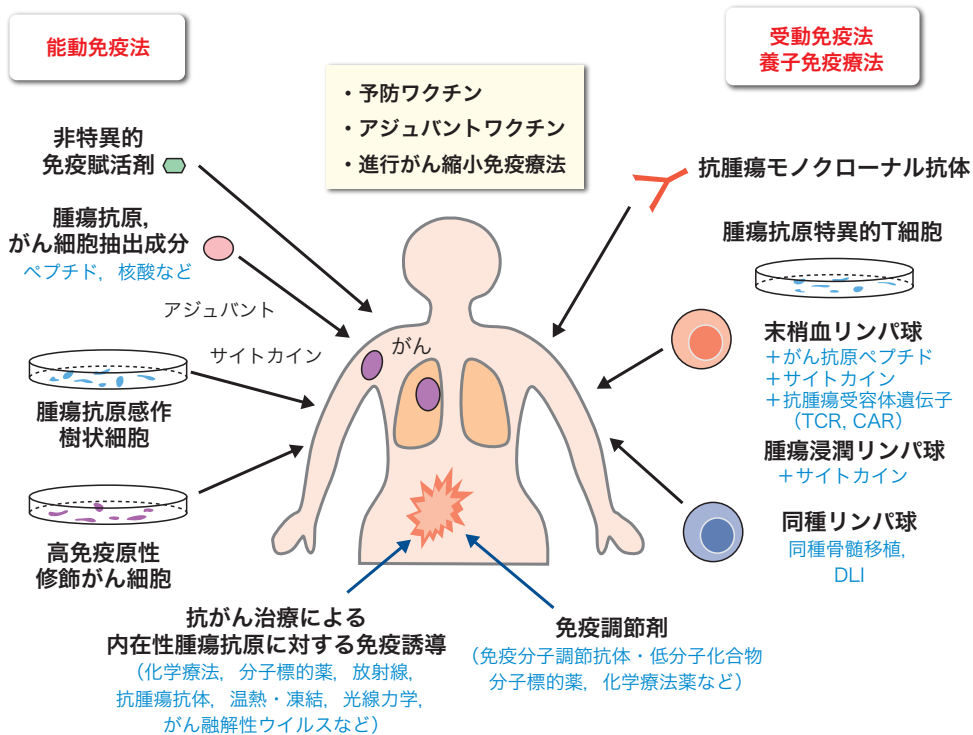



図3 がん免疫療法の種類

がん免疫療法は、がんワクチンなど、患者体内で抗腫瘍免疫を誘導する能動免疫法と、抗体などの最終エフェクターを投与する受動免疫法や培養抗腫瘍T細胞などを投与する養子免疫療法、同種造血幹細胞移植などの同種抗原に対する免疫療法などに分けられる。内在性腫瘍抗原に対する免疫誘導を起こさせるがん治療や免疫調節剤も免疫療法となる。また免疫療法を実施する対象により、予防ワクチン、再発防止・延命アジュバントワクチン、進行がん縮小をめざす免疫療法に分けられる。

ごとに作製するネオ抗原特異的ワクチンやT細胞療法などの個別化がん免疫療法の開発も精力的に進められている。

新しいがん免疫療法が従来の標準治療が効かない進行がんに対して、さまざまながん種で持続的な腫瘍縮小・延命効果を示したことは、化学療法や分子標的治療が薬剤耐性の問題を抱えている現状で、新たながん治療の方向性を示すことになった(図1)。しかし、その治療効果は、まだ限定的であり、今後の改善が課題となっている。新たなブレークスルー的治療法の開発も重要であるが、今、期待されていることの1つは、がん種や症例ごとに適切な制御剤を適切な組み合わせで実施する個別化・複合がん免疫療法である。また免疫療法の治療効果判定では、従来のRECIST基準だけでは不十分なために、irRCやirRECISTなどの免疫応答の特性を考慮した新たな基準も提案されており、がん免疫療法後にPR(部分奏効)やSD(安定)の症例に、いつまで治療を継続すべきかの決定も含め



て、よりよい臨床マネジメントのために有用な新規イメージング法や血液因子測定法など、なるべく非侵襲的な評価法の開発が期待されている。さらに、がん免疫療法においては、科学的側面に加えて、個々の患者ごとに異なる治療薬の安全性や有効性をどのように規制すべきかという制度的な問題、高額な治療を無駄に実施しないという医療経済的な問題の解決も求められている。今後、日本でもこれらの課題の解決のために、研究開発資金の創出も含めて、新たな産官学体制の構築が求められている。

おわりに

本特集では、この数年、めざましい進歩を遂げ、世界的に注目されている「腫瘍免疫学とがん免疫療法」の基礎から最新情報まで、各専門家にまとめていただいた。前述の全体像を思い浮かべながら、個々の章を読んでいただければ幸いである。本特集を読んだ若手の、日本ではまだ人材が不足しているがん免疫研究領域への参加を心から期待したい。またがん免疫を超えて、いわゆる免疫関連疾患（感染、自己免疫、アレルギー、移植）をも超えて、メタボリック症候群や動脈硬化などの生活習慣病や認知症などの神経変性疾患など、免疫がその病態に深くかかわっている多くの疾患も加えて、免疫学の横断的研究体制の構築による免疫学の発展を期待したい。

参考文献

- 1) Couzin-Frankel J : Science, 342 : 1432-1433, 2013
- 2) 河上 裕 : 腫瘍免疫. 「標準免疫学 第3版」(谷口 克/監, 宮坂昌之, 小安重夫/編), 医学書院, 2013
- 3) Hanahan D & Weinberg RA : Cell, 144 : 646-674, 2011