

第148回日本医学会シンポジウム

新しいがん免疫療法

期日 平成27年12月24日（木）

会場 日本医師会館

日本医学会

第148回日本医学会シンポジウム

新しいがん免疫療法

日 時：平成27年12月24日（木）13：00～17：00

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121 FAX 03-3942-6517

- 13：00 開会の挨拶 高 久 史 磨（日本医学会長）
- 13：05 はじめに 間 野 博 行（東京大学大学院医学系研究科教授
細胞情報学）

I. がん免疫療法の現況

（座長）間 野 博 行（東京大学大学院医学系研究科教授
細胞情報学）

- 13：15 総論 新たな時代を迎えたがん免疫療法
河 上 裕
（慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所長）

II. がん免疫療法のトランスレーショナルリサーチ

（座長）岩 井 佳 子（産業医科大学医学部教授 分子生物学）

- 13：40 1. がん免疫療法の新しいパラダイム：免疫チェックポイント
岩 井 佳 子
（産業医科大学医学部教授 分子生物学）
- 14：05 2. 臨床の場におけるがん免疫療法
西 川 博 嘉
（国立がん研究センター 先端医療開発センター
免疫TR分野長）
- 14：30 3. 日本発がん治療抗体薬モガムリズマブ
石 田 高 司
（名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
血液・腫瘍内科学）

Ⅲ. がん免疫療法の開発

(座長) 上 田 龍 三 (愛知医科大学教授 腫瘍免疫寄附講座)

- 14:55 1. T細胞輸注療法～遺伝子改変T細胞療法を中心に～
池 田 裕 明
(三重大学大学院医学系研究科教授
遺伝子・免疫細胞治療学)
- 15:20 2. グローバルながん免疫療法開発の取り組み
土 井 俊 彦
(国立がん研究センター 東病院副院長)
- 15:45 休憩
- 16:00 総合討論 (司会) 間 野 博 行
岩 井 佳 子
上 田 龍 三
- 16:55 閉会の挨拶 門 田 守 人 (日本医学会副会長)
- 17:00 終了

第148回日本医学会シンポジウム組織委員

間 野 博 行 岩 井 佳 子 上 田 龍 三

I. がん免疫療法の現況

総論 新たな時代を迎えたがん免疫療法

河 上 裕

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所長 細胞情報研究部門

がん免疫療法は、細菌成分からなるColeyワクチンに始まった非特異的免疫賦活剤、サイトカイン、抗腫瘍モノクローナル抗体、免疫細胞療法、がん抗原ワクチンなど、それぞれ歴史的な開発状況に合わせて発展してきた。今までに、抗腫瘍抗体療法（患者自身が作る抗体ではない）、同種抗原に対するT細胞/NK細胞治療である同種造血幹細胞移植、IL2/IFN- γ などのサイトカイン治療ががん免疫療法として、限定されたがんに対して効果が認められてきた。最近、長年、期待されていた抗腫瘍T細胞応答を利用するがん免疫療法として、免疫チェックポイント阻害療法（PD-1/PD-L1阻害、CTLA-4阻害）と培養T細胞利用養子免疫療法（腫瘍浸潤T細胞、TCR/CAR遺伝子導入T細胞）が、従来、免疫療法が効く特殊ながんとされた悪性黒色腫や腎がんを超えて、肺がん、胃がん、大腸がん、肝がん、頭頸部がん、膀胱がん、尿路がん、卵巣がん、子宮がん、肉腫、白血病、

悪性リンパ腫など多様ながん種に対して、進行がんに対しても持続的な腫瘍縮小効果を示し、臨床の場でのがん免疫療法の位置付けを一変させた。その結果、Science誌は2013年にCancer immunotherapyを、がん治療のパラダイムシフトを起こしたとしてBreakthrough of the Yearに選んだ。現在、世界中で多数の企業とアカデミアががん免疫療法の開発に参画し、がん治療開発の方向性が変わりつつある。一方、まだ効果が認められないがん種や患者も多く、治療効果予測による症例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、治療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た、抗腫瘍T細胞応答に重要な複数ポイントを制御する複合免疫療法による治療効果の改善が期待されている。このためには日本でも臨床試験を実施して、その臨床検体を用いたヒトがん免疫病態のさらなる解明が重要である。

II. がん免疫療法のトランスレーショナルリサーチ

1. がん免疫療法の新しいパラダイム： 免疫チェックポイント

岩井佳子

産業医科大学医学部教授 分子生物学講座

免疫チェックポイント阻害剤の登場でがん免疫療法は飛躍的に発展し、がんに対する治療戦略そのものが大きく変わりつつある。世界に先駆けて2014年に本邦で製造販売が承認されたPD-1抗体nivolumabをはじめとする免疫チェックポイント阻害剤はこれまでのがん免疫療法に対する評価を一変させ、有望な治療法として期待されている。

免疫システムには、免疫系を活性化するアクセルと抑制するブレーキが存在する。従来のがん免疫療法がアクセルを踏むことに重点を置いてきたのに対して、ブレーキ解除によって免疫系のアクセルが入るようにしたのが免疫チェックポイント阻害剤である。

T細胞上に発現するCD28ファミリー分子には、T細胞活性化を促進するもの（共刺激分子）と抑制するもの（共抑制分子）がある。CTLA-4やPD-1などの共抑制分子は「免疫チェックポイント」として機能し、自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制する。

PD-1とCTLA-4は免疫応答の異なる局面を制御する。制御性T細胞に恒常的に発

現するCTLA-4は主にリンパ組織における抗原提示を制御するのに対して、活性化後期の抗原特異的なエフェクターT細胞に発現するPD-1は、炎症局所でキラーT細胞が腫瘍細胞を攻撃する場面で作用する。抗体による副作用はノックアウトマウスの表現型と関連し、自己免疫症状の発症頻度はCTLA-4抗体にくらべてPD-1抗体で低い。

過剰な免疫応答による組織傷害から生体を守る事がPD-1本来の生理的役割であるが、がん細胞はPD-L1を発現することによって、T細胞の活性化を抑制し、宿主の免疫監視から逃れる。PD-1/PD-L1抗体はこの抑制性シグナルを阻害することで免疫応答を増強する。

PD-1を標的とした免疫療法はがん細胞ではなくリンパ球を標的とするので、がんが突然変異を起こしても効果が長期間持続する。また、がん抗原の特異性によらないのでさまざまな種類のがんに適応可能である。既に適応となったメラノーマに続いて、現在、肺がんをはじめとするさまざまながんで臨床治験が進んでいる。

2. 臨床の場におけるがん免疫療法

西川 博 嘉

国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫TR分野長

過剰な免疫応答をコントロールし、免疫応答のホメオスタシスを維持するため、免疫系は免疫抑制活性を有する制御性T細胞や、エフェクターT細胞に免疫抑制シグナルを伝達する免疫チェックポイント分子（PD-1やCTLA-4など）等の様々な免疫抑制機構を有している。がん細胞は生体が持つ免疫監視機構により排除されるが、やがて様々な免疫抑制ネットワークを巧みに組み合わせ免疫系から逃避する。よって、臨床的に診断される「がん」は、多様な免疫逃避機構を持つ免疫学的に選択(edit)されたがん細胞の集団となっている。

このように免疫系から逃避した「がん」を生体が本来有するがん免疫応答を再度賦活化し排除するには、様々な手段を複合的に組み合わせる必要がある。近年、免疫抑制分子シグナルを阻害し、がん浸潤T細胞の再活性化を促す免疫チェックポイント分子阻害剤（抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体など）が、悪性黒色腫や非小細胞肺癌などで全生存期間を延長することが示され、臨

床応用が進んでいる。一方で、これらの免疫チェックポイント阻害剤の効果は、単剤では30%程度の患者でしか認められず、また併用療法においても約半数の患者には十分な腫瘍縮小効果がみられないという課題もある。そのため、レスポンドを同定するバイオマーカー（例えば、生体がすでに「がん」に対する免疫応答を惹起し、腫瘍内にCD8⁺T細胞浸潤が多い患者で抗腫瘍効果が認められるなど）を明らかにすることも重要で、生体の免疫反応を適切にモニタリングすることが必須である。加えて、免疫チェックポイント阻害剤でがん免疫応答が誘導されない患者の免疫抑制機構を十分に明らかにし、適切な併用療法など新たながん免疫療法を開発することが重要である。

本シンポジウムでは、がん免疫療法を臨床の場での適切ながん治療につなげるため、免疫チェックポイント阻害剤の現状、今後の期待と新たながん免疫療法開発について述べたい。

3. 日本発がん治療抗体薬モガムリズマブ

石 田 高 司

名古屋市立大学大学院医学研究科准教授 血液・腫瘍内科学

ヒト化CCR4抗体（モガムリズマブ）は、日本における産学共同前臨床研究を基盤に、日本でFirst in Cancer Patientがなされた。次いで成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）に対する第II相試験が実施され、再発又は難治性ATLを適応症として国内医薬品製造販売承認を取得した（2012年3月）。この時、体外診断用医薬品が同時承認され、本剤の適応はCCR4陽性例に限定された。日本において分子標的薬とコンパニオン診断薬の同時承認は初であり、がん分子標的治療薬適正使用のモデルケースとなっている。次いで、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）および皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）に対する第II相試験が実施され、再発又は難治性のCCR4陽性PTCLおよびCTCLの適応追加承認を取得した（2014年3月）。さらに、未治療ATLに対する第II相試験の結果、化学療法未治療CCR4陽性ATLを適応症とする一部変更承認を取得した（2014年12月）。これら臨床試験が示す如く、モガムリズマブはCCR4発現腫瘍細胞を強力に殺傷する。加えて本剤は

CCR4陽性制御性T細胞（Treg）を標的とする。腫瘍組織内のTregは、がん免疫療法が克服すべき大きな課題である。すなわち、宿主内で腫瘍のいわば兵隊として、腫瘍を宿主の免疫機構から防御するTregの制御が、広く腫瘍の制御につながることは自明の理である。筆者らは、いち早く、このTreg除去作用に着眼し、固形がんを対象として本剤の医師主導治験を開始し（UMIN000010050）、現在は本剤とPD-1抗体など、他の免疫治療薬との併用企業治験が世界中で展開されるに至る。一方で、本剤のTreg除去は重篤な免疫関連有害事象を惹起する危険をはらむ。過去に人類はTregを選択的に除去する薬剤を有した経験がない。人類初の「Treg除去薬、モガムリズマブ」の臨床導入にあたり、我々日本の医療従事者および医学研究者は、最善・最良な使用方法を確立する責務を有する。モガムリズマブが日本で適切に育薬され、日本のみならず世界中のATL患者、T細胞リンパ腫患者、そして多くの固形がん患者に福音をもたらす日の到来が期待される。

Ⅲ. がん免疫療法の開発

1. T細胞輸注療法～遺伝子改変T細胞療法を中心に～

池田 裕明

三重大学大学院医学系研究科教授 遺伝子・免疫細胞治療学

「がんの免疫監視機構」のコンセプトが1950年代にバーネット、トーマスらによって提示されて以来、免疫系のがんを認識し排除するポテンシャルに大きな関心が寄せられ、その能力の治療への応用に期待がかけられてきた。しかしその期待の具現化には半世紀以上を要したことになる。2013年にScience誌が「Breakthrough of the year」にがん免疫療法を選出した。その主な根拠は免疫チェックポイント阻害療法とキメラ抗原受容体（Chimeric antigen receptor：CAR）-T細胞療法が悪性黒色腫や白血病等の進行期の悪性腫瘍の患者さんに対して顕著な臨床効果を示したことによる。

がんワクチンの開発に目を移すと、1990年代よりリンパ球により認識されるヒト腫瘍の抗原が分子として同定され始めて以来、その同定されたがん抗原を用いたワクチン療法の開発が精力的に行われてきた。前立腺がん患者の末梢血単核球から作製した樹状細胞に前立腺がん抗原タンパクとサイトカインタンパクの合成品を取り込ませた細胞ワクチン製剤が2010年に米国初の治療用がんワクチンとしてFDAの承認を得た。しかしながら、多くのがんワクチン製剤の開発はその後順調に進んでいるとは言いがたい。今後はがんワクチンという戦略の持つ問題点の再考を行い、チェックポイ

ント阻害療法との併用等の新たな工夫によりその問題点を克服する治療法の開発が必須になると考えられる。

一方、近年の遺伝子改変T細胞療法の臨床試験における顕著な臨床効果は企業等の関心を急速に集めており、本アプローチは細胞療法であり遺伝子治療であるという方法論の抱える複雑さを克服して製薬化、医療化が今後急ピッチで進むと考えられる。しかしながら、その顕著な効果は副作用の出現可能性と表裏一体であることも明らかになりつつあり、特に人為的に作製された抗原受容体は、生体における自己反応性T細胞排除のチェック機構を経ていない為に不測の交差反応性を示す可能性がある。遺伝子改変T細胞療法が今後克服すべき問題として、有害事象の最小化/予見法/手当の確立、がん個別変異を含む新規標的の開発、輸注T細胞の機能性/生存性/メモリー形成能の改善、非自己細胞の利用法の開発等が挙げられる。

本シンポジウムではがんワクチン療法、細胞輸注療法の現状と今後の展望を概観すると共に、我々が現在開発を進める遺伝子改変T細胞療法についても紹介し、現在の課題とその克服の可能性、将来の展望について議論したい。

2. グローバルながん免疫療法開発の取り組み

土井俊彦

国立がん研究センター 東病院副院長/先端医療科長

がん免疫療法は、がん治療を大きく変える治療法となりつつある。現在、注目されているのが免疫チェックポイント阻害薬である。我が国における基礎研究から生まれたPD1抗体を始め、さまざまな薬剤の開発が急速に進められている。当初、悪性黒色腫を中心に開発が行われたため、疾患頻度の少ない日本では臨床開発は立ち後れた。現在では多種多様の癌腫に後期開発が展開されている中、TR研究の立ち後れ、次世代免疫治療の臨床開発も遅れ始めている。グローバルでは、免疫拠点施設ネットワークを中心とした早期開発がおこなわれているなか日本の施設は、基礎研究の評価は高いが参加できないでいる。グローバルでは、がん領域のみでなく、感染、移植、自己免疫をふくめて“免疫”全体で開発が進められているため、国内においても多領域にまたがる強力なネットワーク化が必要であろう。我が国では、腫瘍疾患特異的な開発を

中心としているなか、immuno-oncologyとして疾患横断的な考えで開発がトレンドとなっている中、基礎研究にマッチした“がん免疫/腫瘍免疫”の確立も必要である。グローバル開発に遅滞なく参加するために、1) 副作用マネジメント 2) 免疫モニタリングに基づくバイオマーカー探索 3) 我が国におおい腫瘍のがん免疫応答基礎データ収集 4) 人種間差、個人間差の検証など課題は多い。制御性T細胞、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)、タイプIIナチュラルキラーT(NKT)細胞など、多彩な細胞を標的とする治療法やナノテクノロジーに基づく遺伝子導入治療、CAR-T細胞治療など従来の治療概念を根底から変えるものも多い。免疫治療は、エンドポイント、コストベネフィット、長期毒性など臨床試験のストラテジーの概念も変えつつある。早期がん免疫療法の開発にはがん免疫を包括的に解析・理解する必要があると考えられる。

総合討論

(司会) 間野博行
東京大学大学院医学系研究科教授 細胞情報学

岩井佳子
産業医科大学医学部教授 分子生物学

上田龍三
愛知医科大学教授 腫瘍免疫寄附講座