

# 新たな時代を迎えたがん免疫療法

慶應義塾大学医学部

先端医科学研究所

細胞情報研究部門

河上裕

# がん治療：標準治療と新治療の開発

## 標準治療

- ・ 外科手術 局所療法 早期診断法の開発 低侵襲治療の開発
- ・ 放射線治療 局所療法 低侵襲治療の開発(正確な照射)
- ・ 化学療法 全身療法 **分子標的治療**
- ・ ホルモン療法

延命・治癒

## 新規治療

- ・ **免疫療法** 全身療法
- ・ その他 (遺伝子治療、代替治療)

## 対症療法

- ・ 緩和治療 対症療法
- ・ がんリハビリ 対症療法

QOLの改善

# がん免疫療法

## 能動免疫法

(がんワクチン)

体の中でがん免疫を誘導する

- ・予防ワクチン(癌関連ウイルスなど)
- ・再発防止ワクチン
- ・進行がん縮小を目指す免疫療法

## 受動免疫法 養子免疫療法

体の外で作ったがん免疫を投与する

抗腫瘍モノクローナル抗体

腫瘍抗原特異的T細胞

- ・末梢血リンパ球  
+がん抗原ペプチド  
+抗腫瘍受容体遺伝子
- ・腫瘍浸潤リンパ球

同種リンパ球  
(同種骨髄移植、DLI)

## 免疫増強法

アジュバント・サイトカイン・抗副刺激分子抗体

## 免疫抑制改善法

抗体・分子標的薬など

抗PD-1/PD-L1阻害

非特異的免疫賦活剤

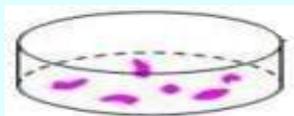
腫瘍抗原分子

(ペプチド、蛋白、DNAなど)

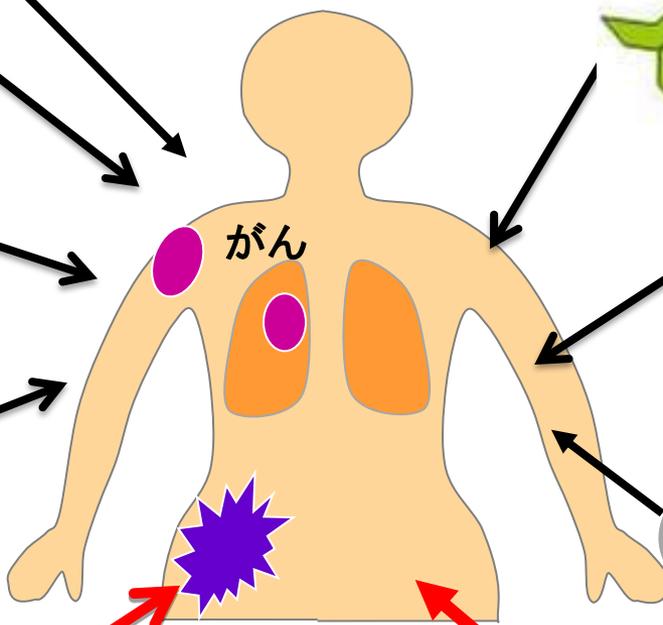
がん抽出成分



腫瘍抗原感作  
樹状細胞



修飾がん細胞



がん

# がん免疫療法は *Science*誌に 2013年*Breakthrough of the Year*に選ばれた

進行がんに対しても持続的ながん縮小効果がみられた2大免疫療法

- ・免疫チェックポイント阻害療法

- ＞PD-1/PD-L1阻害抗体、CTLA4阻害抗体

- ・培養T細胞利用養子免疫療法

- ＞腫瘍浸潤T細胞

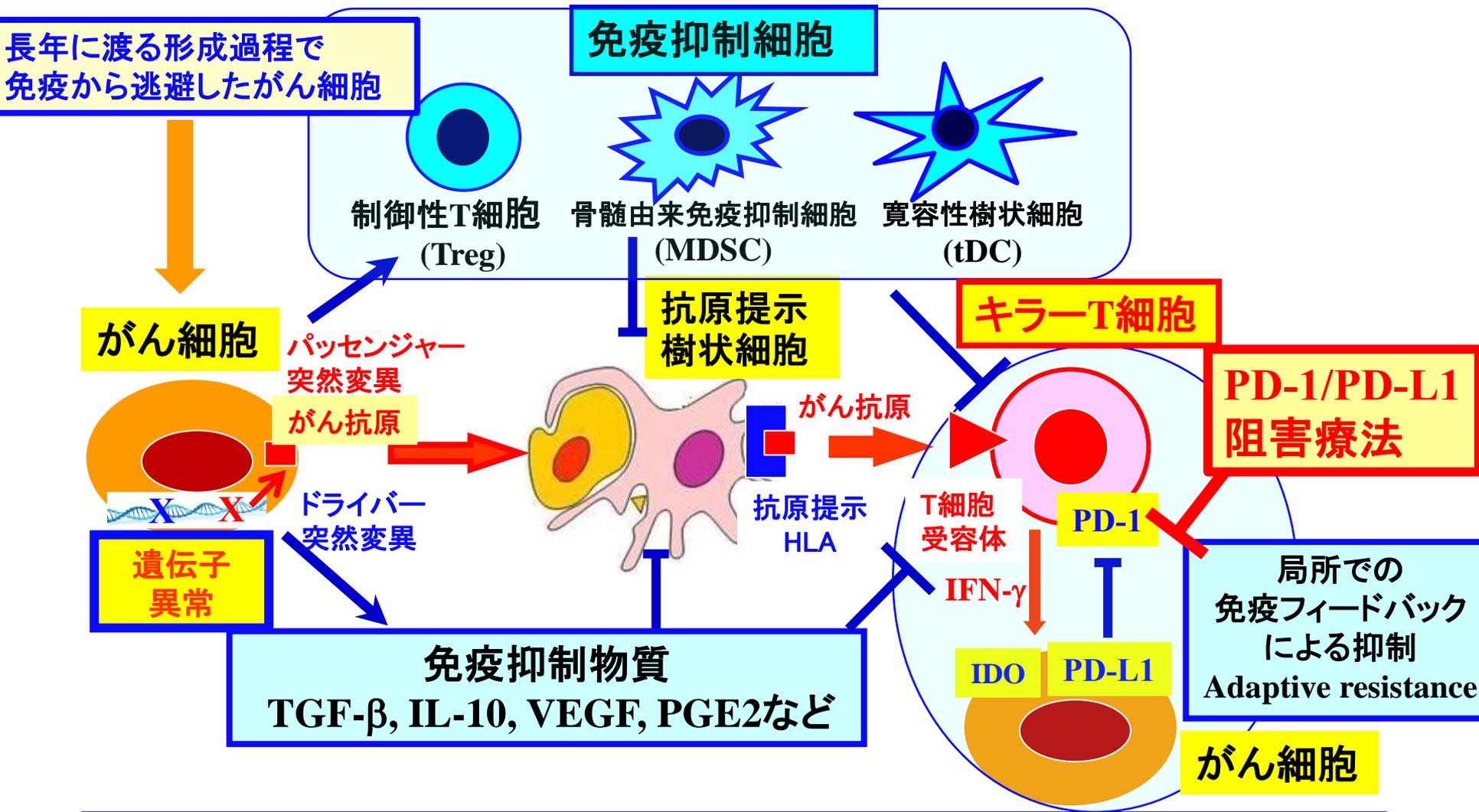
- ＞TCR/CAR遺伝子導入人工抗腫瘍T細胞

- ・がんワクチン単独での抗腫瘍効果は十分示されていないが、  
今後 複合がん免疫療法の要素技術として 臨床試験で評価される。

**\* 従来の化学療法剤や分子標的治療薬とは異なる免疫性副作用に要注意！**

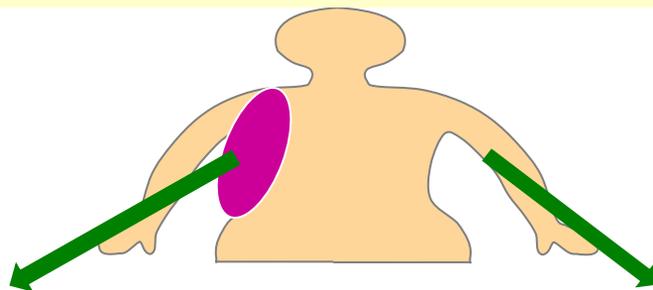
# ヒトがん免疫病態の理解：がん細胞に対する正と負の免疫応答

- ・ **がん細胞の遺伝子異常を起点とした免疫抑制機構と**
- ・ **抗腫瘍T細胞を起点とした局所免疫ネガティブフィードバック機構**



**\*がんは 正常な免疫を維持するブレーキ機構 (自己免疫反応の予防・異物排除後のブレーキ機構)を悪用している**

# 培養腫瘍抗原特異的T細胞を用いた養子免疫療法 (Adoptive cell therapy (ACT))



**腫瘍浸潤T細胞**

サイトカイン  
(IL2, IL7, IL15, IL21)

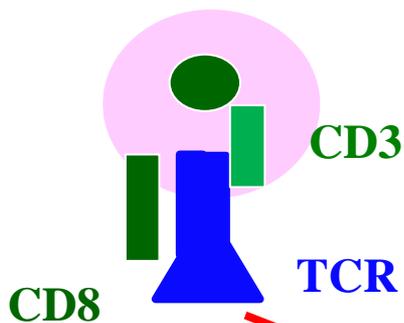
**末梢血T細胞**

腫瘍抗原刺激

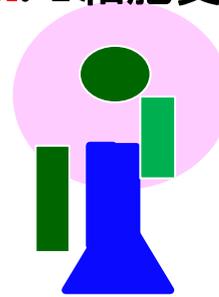
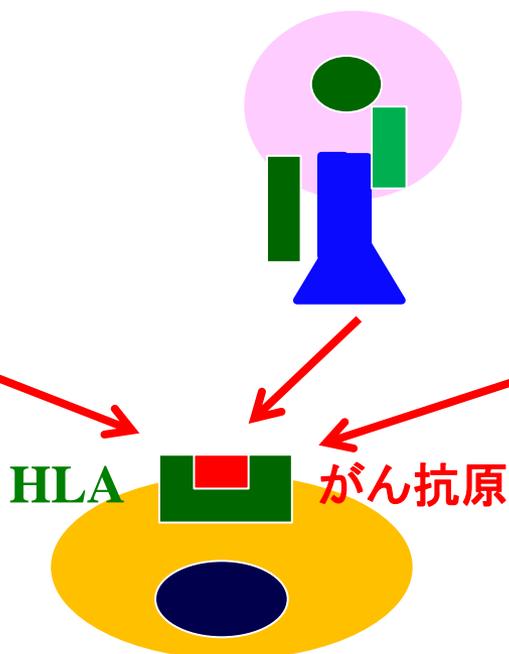
腫瘍抗原リセプター遺伝子導入

**TCR: T細胞受容体**

**CAR: キメラ抗原受容体**



悪性黒色腫  
子宮頸がん



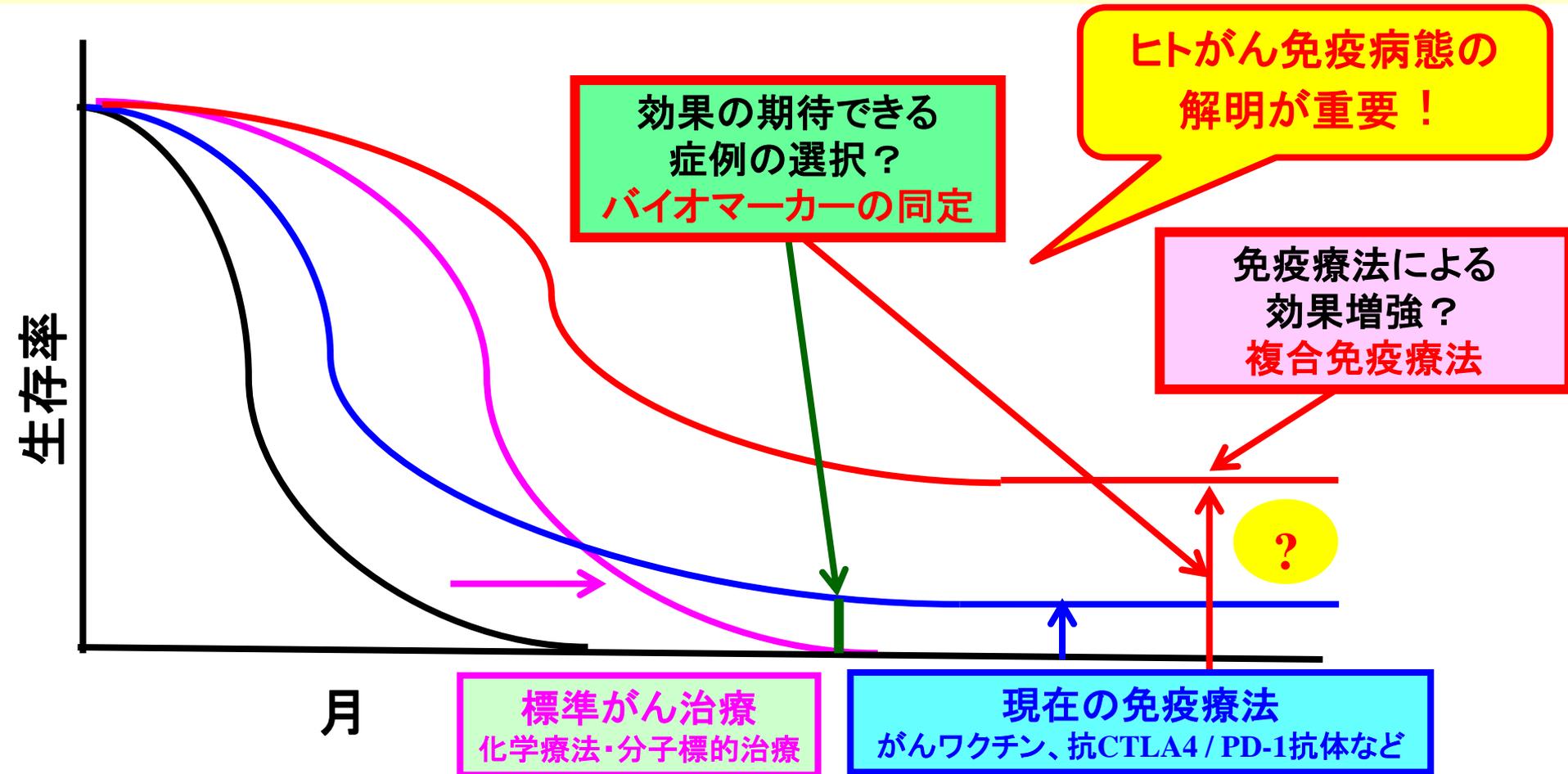
さまざまな  
がんに適応可能



■ がん抗原

Recognition w/o HLA

# がん免疫療法における重要課題



**免疫モニター法の開発**

- ・がん特異的免疫応答の評価
- ・免疫抑制因子の評価

**免疫療法の効果判定基準**

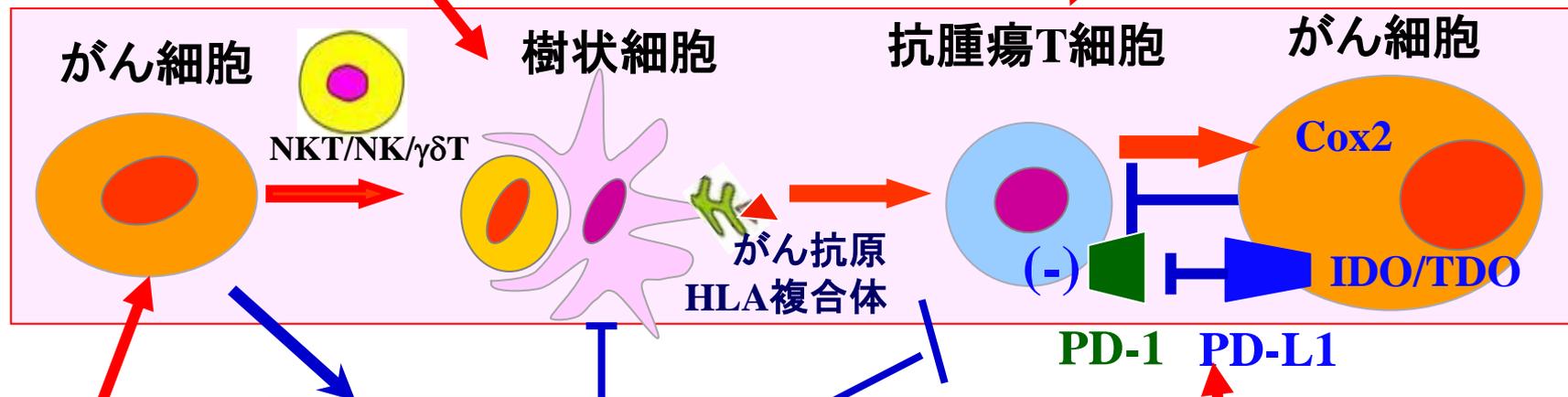
- ・Delayed effectを考慮に入れた判定基準
- ・Immune-Related Response Criteria
- ・最終的にはOS延長の確認

# 重要免疫調節ポイントの制御法を組み合わせせた 複合免疫療法

より優れたがん抗原ワクチン  
突然変異抗原  
がん幹細胞発現抗原など

樹状細胞の抗原提示・T細胞活性化増強  
アジュバント(TLR3, STING)、刺激抗体(CD40)など

キラー/ヘルパーT細胞の増殖活性  
サイトカイン(IL2, IL7, IL15, IL21)  
刺激抗体(4-1BB, OX40)など



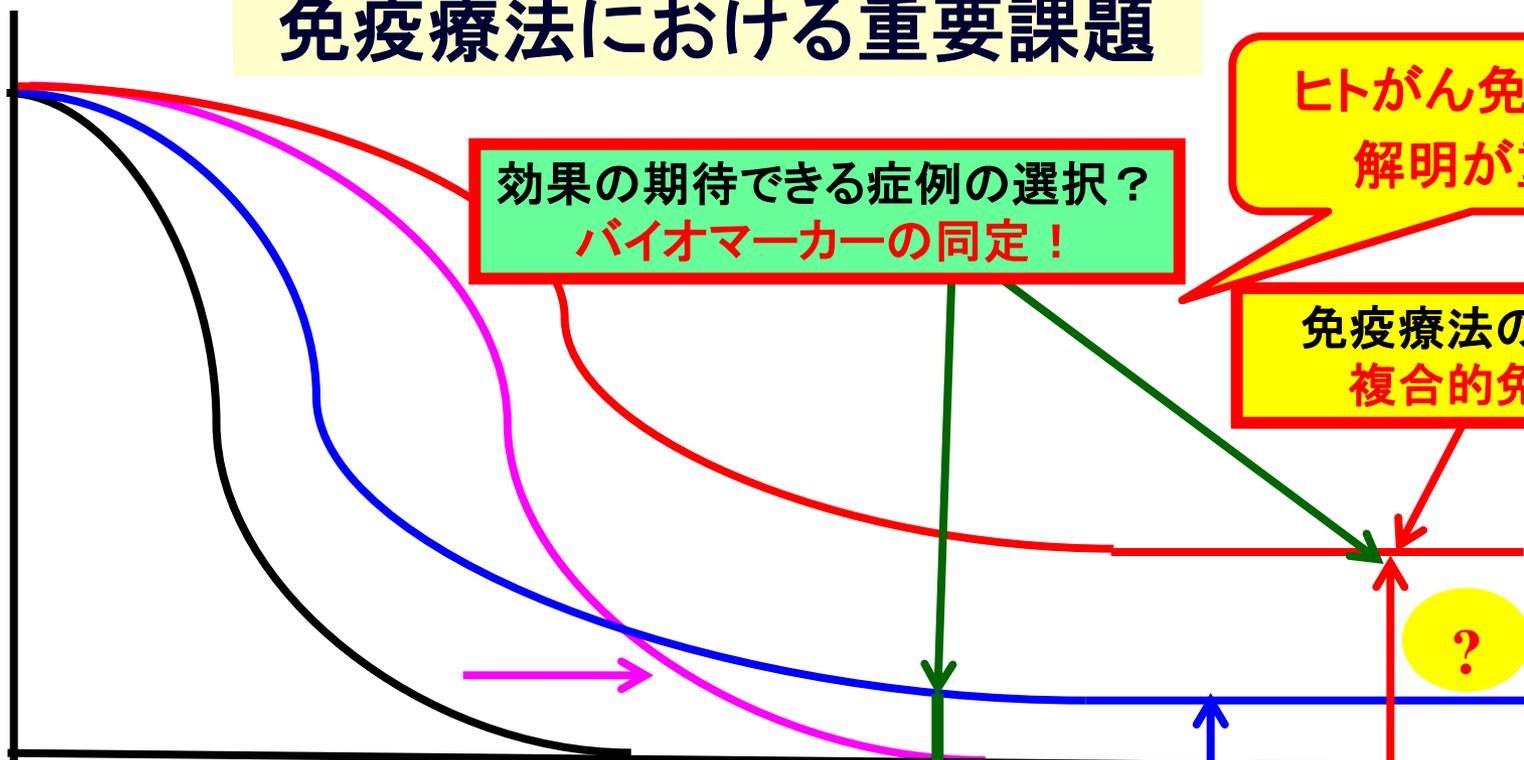
免疫抑制物質・免疫抑制細胞  
TGF-β, VEGF, 制御性T細胞など

内在性がん抗原に対する  
免疫誘導を起こす生体内腫瘍破壊法  
*Immunogenic cancer cell death*  
化学療法・分子標的治療・抗体・ウイルスなど

免疫抑制環境の是正  
阻害剤(化学療法・分子標的治療等)(IDO阻害剤)  
抗体(CTLA4, PD-1, LAG3)など

# 免疫療法における重要課題

生存率



効果の期待できる症例の選択？  
バイオマーカーの同定！

ヒトがん免疫病態の  
解明が重要！

免疫療法の効果増強？  
複合的免疫療法！

月

標準がん治療  
化学療法・分子標的治療

現在の免疫療法  
T細胞療法、抗CTLA4 / PD-1抗体など

個々の患者の免疫状態に応じた  
適切ながん免疫療法の実施  
＜個別化免疫治療！＞

- 抗PD-1/PD-L1抗体 +
- ・抗CTLA4抗体（その他共刺激因子抗体）
  - ・IDO/TDO阻害剤
  - ・分子標的薬 / 化学療法剤
  - ・放射線治療
  - ・がんワクチン
  - ・T細胞療法
  - ・その他 新規治療

## ・がん免疫療法の改善のための重要課題

- 1) 効果が期待できる症例を 治療前・治療早期に選択する **バイオマーカーの同定**
- 2) 抗腫瘍免疫ネットワークを総合的に制御する **複合免疫療法の開発**
- 3) 患者の免疫状態に応じた **個別化免疫療法の構築**

## ・課題とその解決を！

- ・どのようながんに どの組み合わせの **複合免疫療法** が効くのか？
  - ・ **早期臨床試験で探索！**
  - ・ **副作用の増強が問題点！**
- ・効果が期待できない症例を どこまで効く状態に変えられるか？
  - \* **PD-1/PD-L1阻害が効かない症例を 抗腫瘍T細胞誘導により効くようにできる？**
- ・ **バイオマーカー** を用いた免疫評価による **個別化免疫療法** の確立！
- ・免疫病態は 広く標準がん治療に関与し、免疫制御が治療効果を上げられるか？

\* **日本での新たな産学官連携が重要！**

**臨床試験における免疫病態解析により 次の方向を見出す！**

\* **各種新技術を駆使したヒトがん免疫病態の解明が重要！**