

第27回昭和大学学士会シンポジウム

「腫瘍免疫の基礎と臨床での進歩」

日時 平成30年7月14日(土) 13時～15時
場所 昭和大学1号館7階講堂
担当 昭和大学医学部微生物学講座
昭和大学藤が丘病院腫瘍内科・緩和医療科

開会の挨拶
座長

昭和大学学長
昭和大学学士会会長 小出良平

昭和大学医学部微生物学講座教授 田中和生
昭和大学藤が丘病院腫瘍内科・緩和医療科教授 市川度

1. 腫瘍免疫の基礎 (13:00～13:30)
昭和大学医学部微生物学講座教授 田中和生
2. PD-1を標的としたがん免疫療法の開発 (13:30～14:00)
日本医科大学先端医学研究所・細胞生物学分野教授 岩井佳子
3. NK細胞と移植療法 (14:00～14:30)
昭和大学医学部内科学講座(血液内科学部門)講師 服部憲路
4. 固形がんにおける免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発 (14:30～15:00)
昭和大学藤が丘病院腫瘍内科・緩和医療科教授 市川度

閉会の挨拶

昭和大学医学部長
昭和大学学士会副会長 小川良雄

主催 昭和大学学士会
共催 昭和大学医師会

開会の辞

○司会 それでは、定刻となりましたので、ただいまより、第 27 回昭和大学学士会シンポジウムを開催いたします。初めに開会のご挨拶を昭和大学学長・昭和大学学士会会長 小出良平先生、よろしく願いいたします。

開会の挨拶

昭和大学学長
昭和大学学士会会長
小出 良平

○小出 みなさん、本日は第 27 回になります、昭和大学学士会シンポジウムお集まりいただきまして誠にありがとうございます。本日は大変暑い三連休の始まりでありまして、学校のほうはこれで夏休みに入っている学科が多いのであります。今日私、眼科の学会が京王プラザ行われており、朝そちらに行き、暑いのに辟易として大学のほうに帰ってきたところです。本日はちょっと集まりが悪いようですが、みなさんの熱いディスカッションでこれを跳ね返して、是非有意義なシンポジウムにしていただければと思っていますところであります。

本日は日本医科大学の PD-1 の開発者のお一人である岩井佳子先生をお招きしておりますので、有意義なディスカッションができることを期待しております。お集まりいただきまして、誠にありがとうございます。

○司会 小出先生ありがとうございます。それでは本日のシンポジウムを開始いたします。座長は昭和大学医学部微生物学講座教授田中和生先生、昭和大学藤が丘病院腫瘍内科・緩和医療科教授市川度先生です。よろしく願いいたします。

○田中 はい、ありがとうございます。今日の司会を務めさせていただきます、微生物学教室の田中でございます。私と市川先生 2 人で座長をさせていただきます。前半を市川先生、後半を私が座長をするということで、会を進めたいと思います。よろしく願います。

○市川 はい、それでは前半 2 演題の座長を務めさせていただきます、藤が丘病院の市川でございます。1 演題目は田中和生教授にお願いしております。田中和生教授のご略歴ですが、お許しいただいており

ますので、ごくごく簡単にご紹介したいと思います。

1981 年 3 月の熊本大学医学部のご卒業でございます。その後、九州大学関連病院の研修を経て、1983 年より九州大学大学院医学研究科免疫学専攻で野本教授に師事され、腫瘍免疫の研究を開始されています。1987 年 4 月には米国ハーバード大学 Brigham & Women's 病院の外科移植部門に Surgical fellow としてご留学され、移植免疫、免疫抑制剤、抗体医薬のご研究を行われております。帰国後、1991 年 6 月からは九州大学生体防御医学研究所のウイルス部門の助手として、ウイルス学の研究にも着手され、1994 年 10 月から東海大学医学部感染症学部門の助教授、そして 2008 年の 9 月より現職の昭和大学医学部微生物学講座の教授をお務めでございます。

専門領域はウイルス学、特にサイトメガロウイルス、そして免疫学、移植免疫、腸管免疫、感染免疫に精通されている先生でございます。それでは田中教授、よろしく願いいたします。

1. 腫瘍免疫の基礎

田中 和生

昭和大学医学部微生物学講座教授

○田中 市川先生、どうもありがとうございます。それでは、私に与えられた役割は、今日は 3 人の PD-1 絡みで有名な先生にお話いただくので、だいたい腫瘍免疫というのはどういうものか、また、そこに至るのはどういうふうな経過をたどったかという、イントロのお話をすることになるかと思えます。癌の免疫療法の概略、歴史、腫瘍抗原とは何か、チェックポイント阻害剤とは何か、こういうのを話していきたいと思えます。

まず、腫瘍免疫の概略です。そもそも腫瘍に対する応答、免疫があるかどうかということです。腫瘍周囲および所属リンパ節に T 細胞、NK 細胞、マクロファージが浸潤していると、この腫瘍は予後が良好であるという臨床的な事象から、腫瘍に対する免疫反応というものがあるのではないかと考えられていました。その基となった免疫学の実験としては、メチルコラントレンという化学物質で誘導した腫瘍を用いた実験があります。この実験では、マウスとこの同じマウスに由来する腫瘍細胞を用いていま

す。この赤い腫瘍細胞に放射線を照射し、腫瘍としての抗原はあるけど、腫瘍として増殖はしないという状態を作り、マウスに注射してやります。その後、同じこの赤い腫瘍細胞を、今度は生きてままこの同じマウスに入れてやりますと、この予め放射線を照射した腫瘍を移植したことによって、免疫が成立していますので、この赤い腫瘍は増殖をしないということになります。一方、赤い腫瘍で免疫をしたこの同じマウスに、その後、全く関係ないブルーの腫瘍細胞を投与すると、これは腫瘍として増殖します。この実験から腫瘍に対する免疫反応があるのではないかと考えられてきました。

腫瘍免疫と言うからには、腫瘍抗原というものが存在するのであろう、というのとはわかっております。ただ、この反応は、T細胞の反応はあるけれども、腫瘍の増殖を抑えるほどではない、と今まで考えられておりました。

では、従来、免疫応答ではなぜ腫瘍増殖を阻止できないのかとことに関しては3つの理由が考えられていました。1番目としては多くの自然発生の腫瘍は腫瘍抗原としての発現が弱いことが挙げられます。2番目としては腫瘍の急速な増大が免疫系の能力をはるかに超えていることが挙げられます。3番目に、多くの腫瘍は宿主の免疫応答をエスケープする機構を持っているということが言われておりました。

従来の私の考えですが、ほんの数年前まで、私自身は、癌に対する免疫療法は、基本的には効かないのではないかと考えておりました。一方、免疫能が落ちると、癌になるとのは確かであると確信しておりました。3番目として抗体医薬というのは効かないのではないかと考えておりました。この3つがあると、今日のシンポジウムの訳がわからなくなります。要は、そうではなく、今回のPD-1というのが出て来て、全部考え方が変わってきた、という所をお話しようかと思えます。今日、岩井先生、市川先生のお話にある免疫チェックポイント阻害薬、あるいはCAR-T療法というのが、この数年出て来まして。そして、免疫療法というのは確かに有効であるというのが、この数年、どんどんわかってまいりました。

そうすると、私の考えも当然、いくつか変わってまいりました。全ての癌とは言いませんけれどもいくつかの癌に対しては、免疫療法は有効であること

が判って来ました。ただ、免疫能が落ちると癌になる、これはやっぱり今でも正しいのではないかと考えています。さらに先ほどは抗体医薬は効かないと言いましたけれども、いろんな改良が為されて、今、抗体医薬というのは分子標的薬の主流になりました。その過程をお話したいと思います。

もう1つ、免疫応答では腫瘍増殖を阻止できないと、従来の考え方をここに書いております。ところがチェックポイント阻害薬というのが出て来て、この考えも少し変わってまいりました。免疫応答は癌の患者さんでは既にready-to-goの状態であるけど、免疫抑制機構が働いているために、免疫が働かないという可能性も考えられます。そこで、この抑制を解除してやると、癌に対して免疫が有効になるという考えが新しく出てまいりました。

癌の免疫療法の歴史というのを、簡単にご紹介したいと思います。スタートはWilliam Coleyという人が、ずいぶん昔に、丹毒に罹患した患者さんでは腫瘍が退縮すると報告しています。このことから、化膿レンサ球菌の加熱死菌を癌患者に投与すると、一定の治療効果があったという報告です。Coley's toxinsという有名な方法です。ただし、その後外科治療、化学療法、放射線というのが出て来まして、一定の治療効果があったけども、この治療法はメインになるほどではありませんでした。ただし、この考えは癌免疫療法のパイオニアとしてのColey's toxinsという名前で現在でも残っています。

その後、いろんな免疫療法が出て来ます。最初、BRM (biological response modifier)、OK432 (ビシバニール)、レンチナン、BCG、こういうのが免疫療法として出て来ました。私が研修医の頃は、OK432というのは、外科の病棟で多くの方に使っておりました。しかし、効果があったという印象は全くありませんでした。

その後、私が免疫の大学院の後半になると、LAK療法とか、サイトカイン療法とかいうのが出てまいりました。LAK療法というのはlymphokine-activated killerの略で、癌患者末梢血リンパ球をIL-2と共に培養して、患者に投与するという療法です。また、末梢血よりも腫瘍浸潤リンパ球のほうが良いという考えになって、TIL (Tumor infiltrating lymphocytes) を使った治療というものも出てまいりました。

LAK療法というのは、このSteven Rosenberg

という人が、盛んに行い、1982年から85年、主な論文をずっと出しました。私が大学院の頃はLAK療法大流行りで、免疫の研究室のカンファレンスでは、3か月に1回ぐらいはLAK療法に関する論文を読んでおりました。

また、私は外科の大学院生でしたので、大学院の後半はLAK療法を患者さんに投与するというをやっておりました。腹水が溜まった患者さんの腹水を抜いた後に、LAKを入れる、あるいは胸水が溜まった患者さんに、胸水を抜いた後にLAKを投与するというをやっておりました。その結果、効いたかという、効いたという印象は全くありませんでした。副作用が強く、発熱があって、患者さんが嫌がる、という事態でした。この患者さんには効いたなという印象は全くありませんでした。

Steven Rosenberg はハーバードのBrigham & Womens 病院からアメリカの国立癌センターに移り、盛んにLAK療法を行われました。この写真は、当時、Brigham & Womens 病院の外科のスタッフ・ドクターで免疫をやられる先生たちです。

留学中、私はIL-2レセプターに対する抗体が、免疫抑制効果があるかどうかと、という研究を行いました。その当時、CD3に対する抗体でT細胞を除去すると免疫抑制効果がある、という報告がされていました。そこで抗IL-2レセプター抗体で、活性化T細胞だけ除いてやると免疫抑制剤としては非常に有効なのではないかと考えたわけです。しかし、その結果得られた結論ですけど、抗体治療というのは、その投与した抗体に対する抗体ができるので、抗体医薬が効かないという論文で、全くのネガティブ論文でした。当時は抗体医薬っていうのは効かないものだな、というような印象を持ちました。

もう1つ留学中に思ったのは、移植病棟ですので、移植のカンファレンスがあります。移植の患者さんというのは、とにかく感染症と癌が多いということがわかっておまして、術後のフォローアップは感染症と癌のフォローアップが非常に重要になっておりました。確かに、一般の人に比べると、発癌率というのは非常に高く、移植後の患者さんは絶えず癌のチェックをする必要がある、と感じました。

これらのことから、癌に対する免疫療法は効かない、ただし免疫が落ちるとやっぱり癌になる、抗体医薬は効かない、この3つの信念をもち、5年ぐら

い前までは強く信じておりました。従って、免疫療法がここまで伸びてくるとは思いもしませんでした。

癌免疫療法として、最後に樹状細胞療法っていうのがあります。これは簡単にご紹介します。これは樹状細胞という非常に強い抗原提示能を持った細胞を用いて、免疫療法を行うという治療法です。理屈としては非常に理論的ではあるのですが、さあ、これがちゃんと効いたかどうかというのは、評価がちょっと難しいと考えております。免疫療法としての樹状細胞療法というのは、確かにあって、効く人は効くのだろうと思いますが、全体的な評価は難しい治療法と考えています。

今日のメインの1つ、腫瘍抗原とは一体何か、という話をします。腫瘍免疫と言うからには、抗原が必ずあるはずで、腫瘍抗原というのは確かに存在するというのはわかっております。腫瘍抗原は大きく分けて腫瘍特異抗原と腫瘍関連抗原の2つに分かれます。腫瘍特異抗原というのは、腫瘍細胞のみに発現しており、正常細胞には無い抗原です。腫瘍関連抗原というのは、腫瘍にも、他の細胞にもある抗原です。

腫瘍関連抗原としては、過剰発現抗原、分化抗原、癌・精巢抗原というのがあります。腫瘍特異抗原というのは、発癌ウイルス由来の抗原と、あと、遺伝子変異由来ネオアンチゲンというものがあります。当然癌の免疫療法というのは、tumor-specificなものがいいのですが、癌ウイルスの抗原を使うというのは、問題があります。結論から言うと、遺伝子変異由来のネオアンチゲンというのが、もっとも免疫療法のターゲットとしては良い抗原ということになります。

Over-expressed gene products で最も有名なものはHer-2抗原です。正常な組織にも分布しております。ご存じのようにHer-2抗原は乳癌で有名です。胃癌、乳癌、卵巣癌など多くの癌での増幅が見られることがわかっております。

特異的な分化抗原としては、有名なものは、PSA抗原です。Cancer-germline Antigensは癌細胞とGerm-cell細胞に発現しており、日本語では癌・精巢抗原と呼ばれています。腫瘍組織と、免疫系から隔絶された精巣に発現していくのが判っています。MAGR, NY-ESO-1というのがありまして、今まで

のところ9つぐらいの癌・精巢抗原というのがわかっております。

ウイルス由来の癌抗原としては、有名なのは Human papilloma virus (HPV) の E6, E7, 等があります。HPV が子宮頸部に感染しますと、いろいろな抗原を出して来まして、最終的には E6, E7 というのが出て来ます。E6 は p53, E7 では Rb を分解、あるいは機能の抑制を行います。P53 あるいは Rb というのは、癌抑制遺伝子産物です。癌を抑制する所の機能を抑制するという事で、発癌を誘導することになります。

ただ、癌ウイルス由来の抗原ってというのは、なかなかターゲットにはなりにくいので、最も癌の免疫療法のターゲットとなるのは Mutated neoantigen. 日本語で言いますと、遺伝子変異由来ネオアンチゲンです。これは癌細胞の遺伝子不安定性によって生じた遺伝子変異に由来するもので、この抗原には、免疫系はそれまで会ったことがないために、新たな抗原となって、強い T 細胞免疫応答を誘導することが最近判って来ております。いろんな変異抗原が次第に同定される。今は数多くのネオアンチゲンがわかっています。先ほど紹介した、LAK 療法の Steven Rosenberg は今でもお元気で、このネオアンチゲンを標的とした T 細胞療法と、今からお話するチェックポイント阻害剤を併用すると、非常にいいのではないかという考えで、今も研究をされております。

次に、チェックポイント阻害剤と CAR-T のお話をします。後ほど岩井先生が詳しく説明されると思いますので、簡単にご説明します。チェックポイントという言葉ですけど、免疫系には活性化したりリンパ球を不活化する目的、あるいは非特異的なリンパ球活性化を抑える目的で、リンパ球活性化を抑えるシグナル分子を免疫チェックポイントと呼び、ここを阻害すると、免疫系が増強され、その結果抗腫瘍免疫が強化されることになります。

図で説明します。T 細胞を活性化するためには、T 細胞レセプター由来の刺激と、もう1つ、共シグナルというのが必要になります。共シグナルとしては CD28 と B7.1, B7.2 を介したシグナルがあります。この T 細胞レセプター由来のシグナルと CD28 を介した共シグナルの2つのシグナルが入ると、この T 細胞が活性化します。このままでは T 細胞の活

性が持続することになります。そこで、T 細胞が活性化すると、この表面に CTLA-4 という分子が発現してまいります。この CTLA-4 は B7.1/B7.2 と結合力が非常に強く、この CD28 よりも強く結合することによって、T 細胞にマイナスの抑制性シグナルが入り、結果的にはこの T 細胞の活性化が抑えられることになります。

T 細胞が活性化して、それを抑える時に入って来た CTLA4 を、チェックポイント阻害剤で阻害することによって、活性化を持続させるというのが、チェックポイント阻害剤の機能です。現在、CTLA4, 今から岩井先生がお話される PD-1, また Tim-3 などのいくつかのチェックポイント分子がわかっております。

もう1つ、CAR-T という新しい治療法が出てまいりました。CAR-T というのは、腫瘍抗原を認識する抗体と T 細胞とを結合させ、抗体で腫瘍抗原を認識して、そして T 細胞のシグナル伝達部分で T 細胞を活性化します。そうすると、腫瘍細胞上の腫瘍抗原を認識した T 細胞がパーフォリンなどの標的細胞破壊因子を放出し、腫瘍細胞を破壊するというものです。この CAR-T 療法もいろんな癌で有効であることが最近効くということが最近判って来ております。このチェックポイント阻害薬と CAR-T の2つが出現してから、免疫療法という考えが、大きく変わってまいりました。

最後に簡単にモノクローナル抗体についてお話しします。先ほど私が30年ぐらい前にやった実験から抗体医薬は効かないという話をしました。確かに当時は、異種タンパクですから、考えてみれば効くはずがない、と結論しました。最初、ネズミの抗体で抗体医薬というのはスタートしたのですが、その後どんどん、ヒト化することになって抗体医薬は進化して参りました。この間、約20年掛かっています。やっと20数年掛かって、抗体医薬というのが医薬品の主流となってまいりました。

モノクローナル抗体の標的細胞の破壊機序ですが、癌細胞の表面にある分子に対して、抗体が結合し、さらに、ここに NK 細胞が結合し、NK 細胞が活性化され、標的細胞を破壊します。免疫学的には ADCC という機序です。ADCC という言葉は名前も長いし、なかなか大変ですので、私の記述式問題にはよく出しますので、昭和大の学生はよく知っている語句だと思います。現在ではいろんな抗体医薬

が出ております。

最後に腫瘍が持つ免疫系からのエスケープ機構について簡単に説明します。腫瘍抗原の発現が弱い、あるいは抑制性サイトカインを放出するなど、腫瘍自身が免疫系からのエスケープ機構を持っていることも判っております。

最後にまとめますと、腫瘍に対する T 細胞性の免疫応答ってというのは確かに存在しており、その抗原の 1 つに、変異に由来するネオアンチゲンというものがあり、この抗原は免疫療法の標的になりうると考えられます。免疫チェックポイント阻害剤というのは、確かに有効であり、今後癌に対する治療法の大きな柱になると思います。また、CAR-T というのが、治療法も出てまいりました。さらにモノクローナル抗体による治療法というのも確立され、モノクローナル抗体によって ADCC を誘導して、標的細胞を破壊するともと考えられます。NK 細胞というのは、この ADCC 以外の機序でもが癌細胞を攻撃するということがわかっております。

こういういろんなエフェクター機構があって、今では腫瘍に対する免疫反応というものは確かに有効であるというのがわかってきております。

以上です。ありがとうございました。

○市川 はい、田中先生、ありがとうございました。5 年前までの 3 つの先生の信念、癌に免疫は効かない、免疫が落ちると癌になる、抗体医薬は効かないという 3 つの信念が、5 年間で変わっていく過程を、いろんなエビデンスを交えながらお話いただきました。特に 1990 年に PNAS に、先生、ファーストオーサーでパブリケーションされた論文まで、今はもう、お考えが変わっているということの過程もお話いただきました。そして、ネオアンチゲン、CAR-T というお話もいただきました。時間残していただきましたので、会場からご質問をお受けしたいと思います。はい。

○吉村 臨床医学研究所の吉村といます。多岐に渡るご発表、大変ありがとうございます。いくつか質問があります。まず、neoantigen が認識されることが、チェックポイント阻害剤の効果発揮にはおそらく必須だと思うのですが、実際に *in vitro* やこれまでの多くの研究が、common antigen に対して、いわゆる普通の cancer tested antigen なんかで、大きな、たくさん反応が出て来ましてよって

いうデータがたくさんありますよね、実際は、で、生体内で実際癌がある時に、実際に多くの T 細胞はドミナントのものってというのは、どっちを認識するのでしょうか。

○田中 先生のほうがご存知だと思うんですけど。

○吉村 どっちか難しいですかね。

○田中 まあ、ネオアンチゲンってというのはどれだけ発現して、個々の患者さんで発現も違うでしょうし、ちょっとどちらがドミナントというのは、答えにくいと思います。

○吉村 ありがとうございます。あと、いくつかあって、1 つは ADCC 活性があれだけ強力でリツキサンなんかでは非常によく効いています。その一方で、それほど多くのもので威力を発揮していないではないかという気がします。例えば、製剤化されたもので有名なものは、おそらくハーセプチンとリツキサンじゃないかと思いますが、ハーセプチンのメインの部分は、やっぱりシグナルを抑えるほうじゃないかと思います。思ったほど威力を発揮できない理由ってというのは何なんでしょうか。

○田中 ADCC、CDC の補体依存性のものもあるのかもわかりません。メインは ADCC かなと思って、今日は CDC の話はしませんでした。補体が働いてやっているという機能もあると思います。だから ADCC だけではなくて、CDC もあり、抗体によってそれは違うのだろうと私は僕は理解しております。

○吉村 ありがとうございます。

○市川 はい、吉村先生、ありがとうございます。他にご質問。はい、宮崎先生。

○質問者 生化学の宮崎でございます。先生、癌、免疫が落ちると癌が起こる、発生しやすいというお話をしていただいて、まあ、それは今でも信念としては続いている訳ですよね？

○田中 続いています。ただし、やっぱり、ウイルス性の発癌というのは、最近わかってきましたから、癌といえども、ウイルス性の発癌というものもあると思います。それは当然、感染症ですから、そういうのも含まれています。ただ、子宮頸癌とかいうの、昔はウイルス性とは考えていませんでした。非ホジキンリンパ腫かは確かに多いと思います。

○質問者 あの、癌の患者さんが増えている一因として、これ、増えているとも言えないし、増えているとも言えるそうなのですが、年齢で補正すると

増えていない。で、エイジングによって免疫能って
いうのはかなり落ちると。そこからやっぱり癌が発
生しやすいってというのが、どうなのでしょう。

○田中 まあ、年齢が行くと癌になりやすいかと思
いますけど、ただ、移植の患者さんっていうのは、
やっぱりそれを超えるぐらい、ああ、やっぱり移植
の患者さんっていうのは癌になるなど。もう、最初
からそういう目でチェックをしていると。ところが
留学する前までは、そんなに移植の患者さん、日本
にはいないですけど、アメリカの移植というのは、
感染症とオンコロジーの人が大きな顔をしており、
そのくらい、やっぱり、みなさん注意をしている。
だから、エイジングの関係もあるかもしれませんけど、
免疫抑制剤使くと、やっぱりかなり免疫監視機
構というのは阻害されますから、癌にはなりやすい
と思います。

○宮崎 一般人の代表としてお聞きしますが、こ
れから私も癌年齢に入ります。癌の対策として、何
か先生お勧めのことを1つぐらい教えてください。

○田中 癌にならない。

○宮崎 ならないよう、はい。

○田中 癌になるようなことは避ける。

○宮崎 ありがとうございます。

○市川 はい、宮崎先生ありがとうございます。議
論も尽きない所ではございますが、時間でございま
すので、次に移りたいと思います。田中先生、どう
もありがとうございます。

2. PD-1 を標的としたがん免疫療法の開発

岩井 佳子

日本医科大学先端医学研究所・細胞生物学分野教授

○市川 それでは、2 演題目は「PD-1 を標的とした
がん免疫療法の開発」ということで、日本医科大学
先端医学研究所細胞生物学分野の教授でいらっしゃ
います。岩井佳子先生にご講演をお願いしてござい
ます。高名な先生でいらっしゃいますが、恒例に従い
まして、ごくごく簡単にご略歴を紹介いたします。

東京医科歯科大学医学部のご卒業で、卒業後、京
都大学の本庶教授に師事し、PD-1 の研究に従事さ
れました。京都大学大学院医学研究科博士課程を修
了し、医学博士を取得されています。その後、本庶
研の助手をお務めの後、ロックフェラー大学の客員

研究員として、樹状細胞のワクチンの研究で有名な
スタインマン先生の所で研究を続けられました。そ
の後、帰国後は、東京医科歯科大学の特任講師、准
教授をお務めの後に、産業医科大学医学部の生化学
の教授を経て、2017 年 10 月より現職でご活躍中
でございます。

岩井先生のお話を伺うと、本庶先生の研究ラボで、
ウェットもドライも含めて、ほとんど先生がおやり
になったのではないかと思われるぐらい、パワフル
にお仕事をされています。そして、第 4 回の日本癌
学会の学術賞を、本庶先生と共に、2014 年に受賞
されています。この癌学会の学術賞というのは、第 1
回を、われわれ昭和大学の宮坂教授と澤田先生が塩
酸イリノテカンの研究で受賞されていますので、そ
の辺りでも岩井先生と繋がりがあのかなと思って、
今日、ご講演をお願いした次第であります。

どうぞ、岩井先生、よろしく願いいたします。

<岩井先生講演概要>

免疫システムには、免疫応答を活性化するアクセ
ル（共刺激分子）と、抑制するブレーキ（共抑制分
子）が存在する。後者は「免疫チェックポイント」
として機能し、自己免疫応答や過剰な炎症反応を抑
制する。PD-1 は活性化 T 細胞に発現して、T 細胞
の増殖やエフェクター機能を抑制する。がんはこの
抑制機構を利用して宿主の免疫監視から逃れている。
京都大学本庶研究室で開発された免疫チェック
ポイント阻害剤 PD-1 抗体 nivolumab は、PD-1 シ
グナルを阻害することによって、免疫系のブレーキ
を解除し、腫瘍に対する免疫応答を高める。PD-1
シグナル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。副作用として低頻度ではあるがさまざ
まな自己免疫症状が誘発される可能性があるので、投
与後の経過観察は極めて重要である。

3. NK 細胞と移植療法

服部 憲路

昭和大学医学部内科学講座（血液内科学部門）講師

○田中座長 では、後半に入らせていただきます。
第 3 席目は、NK 細胞と移植療法。昭和大学血液内

科の服部先生のご講演です。服部先生は、2003年に昭和大学血液内科に入局されまして、直ちに臨床病理学の大学院にお入りになりまして、2007年から昭和大学血液内科の助教（員外）、2011年4月からシンガポール国立大学シンガポール癌研究機関に留学されております。2013年に戻って来られまして、血液内科の助教、2014年より講師を務めておられます。では、よろしくお願いたします。

○服部 田中先生、過分なご紹介ありがとうございます。本日は、「NK細胞と移植療法」ということで、主に同種造血幹細胞移植という臨床的な面からお話をさせていただこうかと思っております。

まず臨床の方からです。この方は悪性リンパ腫の方で化学療法に全く効かなかった方です。そこから自家移植後に再発されまして、臍帯血移植を行いました。Flu/Mel/Bu2という前処置を行って、好中球が0になって、その後ドナー細胞が生着して、その後2か月時点で見ますと、もう腫瘍が消えていました。化学療法であれだけ効かなかったものが、造血幹細胞移植を行うことによって劇的に効くということ、それに衝撃を受けるわけです。ただ、その3か月後ぐらいに肺の慢性GVHDというのを起こしまして、ステロイドパルス等々行い、挿管管理もしたのですが、残念ながら亡くなられてしまった症例です。

どういうことかと言いますと、同種造血幹細胞移植というのは、患者さんから見ればドナーさんの細胞が自分ではない、非自己ということになりまして、それが凌駕すると拒絶になります。血液内科領域でいうところの生着不全になります。逆に、ドナーさんが患者さんの正常な細胞をやっつけてしまうと、先ほどのGVHDなどの重篤な副作用にもなりますが、腫瘍細胞をもやっつける。これがgraft versus leukemia効果と言っておりますが、移植片対白血病効果です。これは化学療法ではおこらない効果で、ここに移植療法は期待するわけです。腫瘍免疫ということで、同種造血幹細胞移植というのはある意味では免疫療法と考えております。

このように腫瘍をたたこうと思ってGVL効果を期待すると、それだけGVHD、非常に重篤な副作用が出てしまう、表裏一体な治療なわけです。ここに臨床としては非常に悩まされることとなっております。

本邦では年々、同種幹細胞移植は増えており、当院でもこちらで青色が同種移植ですが、ほとんどが青の同種移植となっております。近年は臍帯血移植が顕著に見られております。

先ほどもお話したように、造血幹細胞移植は臓器移植とは違っていて、ただ移植をすればいいというわけではなく、その後いろんな合併症が起こりますし、最終的にはこのGVHDで悩まされることもありますし、再発という問題も出て来ます。

これは実際の無菌室ですが、この方は薬剤師さんです。その奥に無菌室がありまして、ここで生着するまで患者さんは過ごしているという状況になります。

ここ近年の、これは4年前のデータですが、造血幹細胞移植の、その細胞源、末梢血や骨髄、または臍帯血移植の成績です。少し疾患によって生存率が異なりますが、ここ数年で細胞源によっても引けを取らない、差が無くなって来ております。

今日のお話ですが、移植患者のこのR-DRI, Disease Risk Indexというのと、移植後のリンパ球サブセット、あとKIRリガンドの話と免疫チェックポイントについてお話します。

まず、近年移植技術の向上によって、先ほどお話した移植関連死が減少してきました。それによって、前処置とか幹細胞源、免疫抑制剤いろいろ手を変え品を変えしていたものに依存しない、結局は病気、もしくは移植前の状態でリスク分類する、Refined disease risk indexというのが登場しました。当院でも135例の方でいろいろな疾患、急性骨髄性白血病も含まれますし、細胞源は骨髄や末梢血、臍帯血やその前処置もいろいろ変えたもの、雑多な集団で見ているのですが、実はこれも綺麗に、その疾患によって、例えば急性前骨髄性白血病のような、予後が良い病気のCR。もしくは、下のCMLの急性転化したままの移植とか、ALLの非寛解の移植とか、こういったものは非常に悪いということになっていて、これで生存率を見ますと、結局きれいに4群に分かれます。そこでもHigh riskとかVery high riskは、2年の生存率が低いということです。つまりは、僕たちがいくら頑張っても、前処置とか幹細胞源、いろんな免疫抑制剤で工夫をしても、やはり悪い病気は悪いということになってしまっているわけです。つまり、この高リスク群に対してはさらなる工夫が必要だというふうに考えました。

そもそもこの GVL や GVHD をきたす主要な細胞というのは、ドナー由来の CD8, cytotoxic T cell というふうに言われております。ただ、果たして当院では本当にそうなのかと考え、当院の移植後患者の生着時における骨髄のリンパ球サブセット、CD4 や CD8, B 細胞や NK 細胞をフローサイトメトリーを用いて解析しました。患者背景は同じようにバラバラです。そこで、図がビジーですが、そのリンパ球サブセットを見たところ、この骨髄の中での CD4 や CD8, B 細胞や NK 細胞の数はそうした前処置とか幹細胞源、移植前の状態や HLA の適合での有無で有意差はありませんでした。ただ、この生存率で見ると、GVL を起こすのは CTL だと思っていて、この CD8 が高い方が予後が良いのではないかなと思っていたのですが、CD4 陽性細胞数が高い群や、NK 細胞が多い群が実は予後が良いということに分かりました。多変量解析をしますと、この図もビジーで申し訳ないのですが、CD4 は脱落しまして、結局生着時の NK 細胞の数が多い方が生存率等々に優れていたということが分かりました。つまり、NK 細胞をいかした移植療法を考えようというふうに思いました。

少しその前に、先ほどのその GVL の効果の標的細胞、その CTL とかのその表面認識としては、基本的には CD8 は HLA-A, B, C で、CD4 は HLA-DR です。ただ、マイナー抗原とか、先ほどもお話ありましたが、腫瘍抗原とか、そうしたところも認識しております。そこで問題となるのが、その GVL 効果に対する耐性機序です。先程の標的抗原、HLA の低発現や細胞傷害分子に対する低感受性というのが問題になります。

一つ目ですが、移植後再発した白血病患者のその染色体を見ると、実はこの HLA を認識する、この 6 番染色体の短腕が欠失していることが分かりました。つまり、この欠失によってその cytotoxic T cell が攻撃できない、見分けがつかないという状況になる。つまり、HLA loss が起きて CTL にとっては不利になってしまうということが分かっています。あともう一つは、その細胞傷害分子です。実は CTL は TRAIL を介してこの DR4 とか DR5 を認識し、攻撃します。また NK は Perforin とか細胞障害性分子を直接出して細胞をやっつける。実はこの、DR4 とか DR5 が低発現な群があって、それは

その CTL にとっては不利であるというのが分かっています。例えば、この T 細胞性の急性リンパ性白血病は、メチル化によって DR4, DR5 が低発現となっておりますし、MLL を含む遺伝子転座がある白血病も、プロモーターによってこの DR4, DR5 が低発現になっていまして、こういった疾患群は、CTL を介した GVL 効果が期待できないということが分かっています。

そこで先ほどに立ち戻って、この NK 細胞の話になりますが、NK 細胞は非常に複雑で、この HLA だけではなくて、カドヘリンとか PVR, いろいろなものを認識して、この活性化シグナルと抑制性のシグナルのバランスによって標的細胞を識別しております。そこで重要になるのがこの KIR という NK 細胞免疫グロブリン様受容体です。例えばこの HLA-C を認識していると殺傷しないですが、これは腫瘍細胞表面で欠失、もしくは、低発現の場合には、NK 細胞は活性化してやっつける、それをいかした移植療法として、KIR リガンドミスマッチの移植が最近行われております。つまり、日本人の 90% 以上がこの C1 グループで、そのドナー細胞、例えば臍帯血の中で、この C2 の方にミスマッチを作って、そして NK 活性を促すような KIR リガンドミスマッチの移植が行われております。

症例ですが、この方も KIR リガンドミスマッチ移植ですが、移植後化学療法不応性だったものが非常に効果を示して消失しているのですが、やっぱり Day105 近くに重篤な GVHD が起きまして、種々薬を使ってもなかなか効かない状況で、結局この方は再発して亡くられました。先ほどの一番初めにお示した症例と合わせて、どういうことかということ末梢血でそのリンパ球サブセットを見たところ、その KIR リガンドのミスマッチの移植の時には、NK 活性が高いであろうというふうに考えて、確かにこの紫色のところなのですが、GVHD 起きている時には、むしろどこが増えているかということ、CD8 がメインとして増えている。要は cytotoxic T cell が増えていたということに気づきました。結局、HLA-C ミスマッチを作ったとしても、CD8 の標的抗原でありますから、CTL の活性化を促してしまうということが分かりました。つまり HLA ミスマッチを介さない、NK 活性による GVL 効果が必要というふうに考えました。

そこで出て来るのが、免疫チェックポイントです。先ほどのお話にありましたように、PD-1、CTLA-4などはもう臨床応用されていますし、先ほど KIR とこの class 1 ですね、HLA-C は先ほどお話しました。今回注目したのがこの TIGIT、ここに注目してみました。

先程の PD-1、PDL-1 と同じようなメカニズムですが、NK 細胞に発現量が多いです。この TIGIT はこの腫瘍細胞などに発現している PVR とか PVRL2 とか、そういったものをリガンドとして、これが抑制的に TIGIT は働いているものです。この PVR は、実は細胞増殖とか血管新生とか浸潤とかいろいろなものに係わっていきまして、腫瘍には高発現しております。逆に免疫細胞に対してこの TIGIT は抑制的に働いて、これは働いている時には免疫細胞は活性化しません。DNAM-1 は促進的に働いています。つまりこれがくっついている時には下流としては、この PI3K とか NF- κ B を阻害して活性化はしていません。

そこで、こちらは正常骨髄の発現量を見ますと、NK 細胞に特異的に高発現、T 細胞も発現しております。僕たちは、白血病の移植患者において、まず腫瘍に発現している PVR の発現量、初診時や、もしくは再発時の骨髄液からの mRNA を抽出しまして、この TIGIT と DNAM-1 に関しては移植後の寛解、もしくは寛解時の時に mRNA を抽出しております。患者背景は AML が主体です。

その発現量を見ますと、この Ctrl は正常人の末梢血ですが、正常人の末梢血で TIGIT はほとんど発現はありませんし、DNAM-1 も発現は低いです。この検体で見ますと、有意に TIGIT は高い。DNAM-1 は低い。PVR に関しては、実は高いと思ったのですが、Ctrl と比べて発現量は低かったです。ただ、かなり高い群も存在するというのが分かりました。

移植後の、その寛解を維持している方、もしくは再発した患者で分けてみますと、実は有意にこの TIGIT の発現量は寛解している患者さんは低かったということが分かりました。あと、その再発した患者さんの移植前と移植後のペアサンプルで見ますと、移植後再発されている方は有意に発現量が、TIGIT の発現量が高いというのが分かりました。DNAM-1 に関しては、有意差はありませんでした。

発現量で生存率を見ますと、もともとこの PVR の発現が高い方が予後が悪いというのは、他の固形腫瘍でも言われております。ただ、今回分かったことは、移植後の、その TIGIT の発現で、低い方が非常に予後が良いというのが分かりました。つまり、これは仮説ですが、もしかしたら TIGIT が低い群というのは、持続的な NK 活性や T 細胞活性を促して、GVL 効果を保持しているということが推測されました。

結語ですが、これを見ますと、この TIGIT に対する monoclonal 抗体、Tiragolumab という抗体が、転移性固形腫瘍に対しての第 I 相試験が海外で行われています。移植後に、この TIGIT の抗体を投与することによって NK 活性を促し、それによって GVL 効果をより促すのではないかとというのが今回で示唆されたことです。

まとめですが、今回、腫瘍免疫ということで同種移植、当科における臨床から基礎に至るまで少しお話をさせていただきました。通常、日常の診療がいつもどのようなことをやっているのか、その一端が少しでもご理解できれば幸いです。ご清聴ありがとうございました。

○田中座長 服部先生、どうもありがとうございました。どなたか、フロアの方からご質問はありませんでしょうか？ はい、どうぞ。

○質問 あの、産婦人科のノタケと言います。いろいろ説明下さってありがとうございます。先生の講演の内容とはね、実はちょっとズレるかもしれないのですが、私は産婦人科なので、胎児、赤ちゃんの血液のオリジンについて興味を持っていろいろ調べています。質問はですね、造血幹細胞の移植という表題でありましたけど、その骨髄の造血幹細胞というのは、それは NK 細胞のことでしょうか。あるいは、リンパ球のことなんでしょうかと、ちょっとその辺が分からなかったもので、教えていただきたいと思えます。

○服部 今回は、NK とかのリンパ球を選択したのではなくて、極力臨床に即して発現量を見たかったので、すべてを含めた骨髄液として見えています。

○質問 ああ、なるほど。

○服部 はい。

○質問 それはあの、先生の教室で骨髄を、何て言うか、組織培養とかされて、そこから材料を取り出

されたっていいことですか？

○服部 いえ、普段日常診療で骨髄検査がありまして、腸骨からですね、その再発とか寛解とかそういうのを見るのに骨髄検査をしています。その骨髄液を用いてやっているの、特に培養とかせずに、そのままのものを用いてやっています。

○質問 わかりました。どうもありがとうございました。

○田中座長 はい、じゃあ、もうお一方。先生、お願いします。

○吉村 吉村です。簡潔に、すばらしいご講演だと思うんですけど、今 PVR に比べて 112R とのインタラクションが TIGIT ではかなり注目されていると思うんですけど、それは強烈なインタラクションでブロックするとまた大きなリカバリをするんじゃないかと言われていると思うんですけど、そっちに関しては何か調べておられるでしょうか？

○服部 ええと、その PVR と PVRL-2 の、

○吉村 ああそうか、112、そうですね、112 です。R じゃなかったです、すみません。

○服部 実はこれお示しして無いんですけど、相関性が PVR と PVRL-2 はあってですね、で、良く分からないんですけど、ただ全然 TIGIT と DNAM-1 は何も関係が無いという状況でした。ちょっとそこらへんを、ちょっとまだ全然分かってないので。

○吉村 あと、簡潔に、一つだけ。固形がんだと HLA のダウンレギュレーションしているものって大体 15%とかぐらいじゃないかって言われていると思うんですけど、この血液系だとどれぐらいが、つまり NK 依存なんでしょうか？ 抗腫瘍効果において、NK がどれくらいダウンレギュレーションしてて。

○服部 ええとですね、実際に、実臨床で NK か T 細胞がどういうふうに関与しているのかっていうのは、なかなか難しいので何とも言えないと思うんですけど、ただ HLA loss が起こるのは、大体確かに再発した 20%から 30%ぐらいというふうに使われています。

○吉村 ぐらいですか。はい、ありがとうございます。

○田中座長 他よろしいでしょうか？ はい、じゃあ、服部先生どうもありがとうございました。

4. 固形ガンにおける免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発

市川 度

昭和大学藤が丘病院腫瘍内科・緩和医療科教授

○田中座長 じゃあ第4席に移らせていただきます。第4席は、「固形がんにおける免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発」ということで、藤が丘病院腫瘍内科の市川教授にご講演をお願いいたします。

市川先生は、1986年に東京医科歯科大学の外科に入局されまして、1996年に第2外科の助手、1999年にMD アンダーソンがんセンターの研究員で、2001年から埼玉医科大学第2外科の講師・助教授、それから、埼玉医科大学臨床腫瘍科の助教授、そのあと、2008年から防衛医科大学校の腫瘍化学療法部の副部長、2012年から部長ということで、2014年に昭和大学の方にお移りなられまして、2014年1月に腫瘍内科の准教授、で、2015年に腫瘍内科学部門の教授として腫瘍内科、藤が丘病院の腫瘍内科の医長、で、現在、副院長も兼任されております。市川先生、よろしくお願ひいたします。

○市川 はい、藤が丘病院の市川でございます。田中先生、過分なご紹介ありがとうございます。もう皆さんお疲れでしょうが、30枚ほどのスライドで、「固形がんにおける免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発の現状と今後の問題点」をレビューさせていただきます。

今まで数々の先生方からご紹介いただきましたが、がんの免疫サイクルというのが、最近チェン先生が、これ主張されていることですが、まず最初に細胞死によりがん抗原が放出されます。そして、そのがん抗原を樹状細胞が認識し、リンパ節内で細胞傷害性Tリンパ球(CTL)が誘導されるわけでありまして。そして、そのCTLは血管内を遊走し、がんの微小環境に浸潤してまいります。そして、がんの組織の中でCTLががん抗原を認識し、CTLががん細胞を攻撃するという7つのステップによって、腫瘍免疫のサイクルは回っているわけでありまして。岩井先生からお話がありました従来の免疫療法というのは、このサイクルをアクセルを踏んでクルクル回していたということになります。

で、そのブレーキがかかっている場所というのが最近わかってきたわけでありまして。まず一つは、

CTL が誘導されるプライミングフェーズの場所で、CTLA-4 を介したブレーキがかかっていること。そして、実際にリンパ球ががん細胞を攻撃するエフェクターフェーズで、PD-1, PD-L1 の結合によりブレーキがかかっていることというのが分かりました。よってそのブレーキを外すには、プライミングフェーズでは抗CTLA-4抗体、エフェクターフェーズではPD-1抗体またはPD-L1抗体を使うという発想が出てきたわけでありす。

こちらは本邦で承認されている免疫チェックポイント阻害薬の現状でございます。PD-1抗体が2種類、PD-L1抗体が3種類、CTLA-4抗体が1種類ございますが、いずれにせよ、幅広いがん種で、さまざまな抗体薬が使われているというのが本邦での現状でございます。で、従来の抗がん剤ですと、限られた臓器に限って承認されてきたものが、これだけ広範囲に効くというのは、われわれのがん薬物療法専門にするわれわれにとっても、大きなパラダイムシフトであります。

2014年の悪性黒色腫の承認以来、藤が丘病院では、おおよそ60例の免疫チェックポイント阻害薬の患者さんへの使用をしてまいりました。私個人的には、おおよそ50例ぐらいの患者さんに投与をしている経験がございます。

こちらは、肺の扁平上皮癌の肺内転移の50歳代の患者さんで、もうすでに標準治療が5次治療くらいまで入っている、もう標準治療がないわけで、私のところにお見えになりました。ニボルマブを投与しますと、劇的に呼吸困難が取れて、症状緩和になったわけでありす。この患者さんは約2年間、ニボルマブが奏効いたしました。で、つい先日北部病院の岡本教授のところでお亡くなりになりましたが、最後に藤が丘病院を出るときに、患者さんがおっしゃったことは、私の体にはポルシェ3台分が入ったというふうにおっしゃったわけでありす。

さて、これはペンブロリズマブ、PD-L1強陽性の患者にファーストラインで使った患者さんであります。肝転移もありますが、肺門と縦隔のリンパ節が一体になった巨大な腫瘍が単純XPで見取ることができます。1回目投与、2回目投与、劇的な縮小効果であります。しかし残念ながら、この患者さんは経済的な問題で、6回の投与で中止せざるを得ませんでした。投与中止後も、この患者さんは1年後の

今もお元気でありす。そしてCTは撮らせていただけません。お金の関係で。単純XPで観察しますと、ほぼこの縮小状態を維持しているという、まさに岩井先生のお話に近い状態があるわけでありす。

で、さて、こちらは欧州における固形がんにおける免疫チェックポイント阻害薬の開発承認状況をフィッシュボーンでお示したものでありす。まず最初に、悪性黒色腫がその開発の対象になっていることが分かります。

この悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験からわれわれは何を学んだかを少し述べさせていただきます。で、これは3つの臨床試験を並べておりますが、いずれも切除不能の悪性黒色腫に対する臨床試験の生存曲線でありす。

で、こちらは化学療法に対してBRAF阻害薬のベムラフェニブというお薬を使った時の生存曲線でありす。分子標的薬を使いますと、生存曲線が左にずれる。つまり延命をしている。これをShoulder effectと言います。ところが、同じ抗がん剤に対して、ニボルマブを使いますと、最初の頃はほとんど重なっております、3か月までほとんど重なっております。ところが、そのあと生存曲線がプラトーになってまいります。これは一定の患者さんが治癒になっている、これをTail effectというふうにわれわれは呼んでいるわけでありす。そして、CTLA-4抗体にPD-L1抗体を併用すると、そのTail effectはさらに増してくるということを学んだわけでありす。岩井先生もお話になったように、あとの方で効果が出て来るTail effectというところに、この手のお薬の効果の特徴があるかと思ひます。

そして、Pseudo-progressionという実臨床においてわれわれを非常に苦しめている問題がございます。これはいずれもCTLA-4抗体を使ったメラノーマのCTでございますが、治療前、12週後、いずれもこちらでは原発巣も転移巣が増大しています。しかし使い続けると、縮んでしまう。そして、下の症例では、新規の病変が腹壁に出現いたします。でも使い続けると、消えてしまう。これをPseudo-progression、偽増悪と呼ばれている現象でありす。

通常の従来型の抗がん剤ですと、この12週の時点で治療は打ち切りになってしまいます。お薬を変えるという必要が出てきますが、免疫チェックポイ

ント阻害薬では、結局こういうことが起きてしまいます。でも、よく考えないといけないのは、Pseudo-progression っていうのは、あくまでも使い続けた結果論であります。その結果、縮んだということで、どの患者さんが実際に Pseudo-progression なのか、True-progression なのか分からないまま、われわれは日々臨床で悩んでいるわけでありまして。メラノーマではおおよそ 10%、肺の非小細胞がんではだいたい 5% 程度で、思ったほどその頻度は高くないというのが、最近の理解であります。

そして、岩井先生からもお話していただきましたように、免疫チェックポイント阻害薬では多彩な副作用が出てまいります。その機序としては、腫瘍に対する T 細胞の活性が上がるのみならず、正常の細胞への T 細胞の活性も上がってしまう。そして、すでにある自己抗体が増えてくる。炎症性サイトカインが誘導される。ユニークなものとしては、下垂体の CTLA-4 へ直接 CTLA-4 抗体が結合し、補体結合性の CDC 活性で下垂体炎が起きるという機序も報告されていますが、何しろわれわれが抗がん剤で経験するのは、血液毒性、消化器毒性、脱毛であります。それがほとんど起きず、全く別のタイプの副作用が起きてくるというところに、このお薬の特徴がございます。

で、さらに起きる時期にも特徴がございます。従来型の抗がん剤ですと、血中濃度の上昇に伴って、極めて早期に血液毒性は特に発現してくるわけがあります。ところが、免疫チェックポイント阻害薬では、治療効果がなくなっても、そのあと副作用が出て来ることが多く、遅発性であります。頻度が 10% 以上の副作用としては、多くは皮膚の掻痒感、そして多くは胃腸障害としての下痢というところが代表的なもので、出てくる時期は 6 週から 8 週というところがあります。そして 10% 未満のものとしては、一番多いのは甲状腺機能障害、そして、肝障害、呼吸障害、腎機能障害が起きてくるわけですが、重篤なものは岩井先生もご紹介になったように極めて少ないというところがあります。

で、もう一つこの免疫チェックポイント阻害薬から腫瘍内科のわれわれが学んだことは、フェーズ 1 で 1,235 例というフェーズ 1 が行われたということでもあります。従来の第 I 相試験というのは、せいぜい数十例がマックスでありました。ところが、ペン

ブロリズマブの開発が行われました KEYNOTE-001 という試験では、悪性黒色腫 655 例、そしてそのあと非小細胞肺がんが 550 例で、このデータをもって FDA はペンブロリズマブを承認したわけで、迅速承認ですが、承認したわけでありまして。ですから、かなり臨床開発にもパラダイムシフトはあった。加えてこのスライドで強調しておきたいことは、悪性黒色腫の次にターゲットになったのは、非小細胞肺がんであるということでありまして。

で、先ほどご紹介した欧州におけるフィッシュボーンでお示した開発の歴史に戻りますが、やはり悪性黒色腫のあとには非小細胞肺がん、そしてそのあと開発がすすんだのは腫瘍は、尿路上皮がんがあります。なぜ悪性黒色腫、非小細胞肺がん、尿路上皮がんが早期の臨床開発の臓器として対象となったかということでありまして。

で、この 3 つに共通しますことは、Tumor Mutation Burden、1 メガベースペアあたりの遺伝子変異数が 10 個以上ある症例を、high Tumor Mutation Burden というふうに言いますが、悪性黒色腫、非小細胞肺がん、尿路上皮は high Mutation Burden の腫瘍が多いわけでありまして。

で、田中先生、岩井先生のお話にもありましたが、遺伝子変異がないと、できたタンパクは自己と認識され、免疫反応は起きてまいりません。ところが、遺伝子変異がございますと、ネオアンチゲンがいっぱいできてまいります。そうすると、非自己と生体は認識し、免疫反応がより起きてくる。つまり、Tumor Mutation Burden が高いほど、免疫のお薬は効きやすいだろうということになるわけでありまして。

実際、Tumor Mutation Burden のがん種ごとの量と、単剤での奏効率をプロットしたデータがこちらでございますが、確かに尿路上皮、非小細胞肺がん、メラノーマというのは、Mutation Burden も多く、奏効率も高い腫瘍ということが分かります。しかし、これでご注意いただきたいのは、Mutation Burden だけでは奏効率を証明できない。全てがこの線に乗っているわけではありません。外れているものもあるということも事実であります。で、一方ここに、青いところがありますが、ミスマッチリペア修復酵素が欠損した大腸がん、大腸がん以外の腫瘍も、それなりに高い奏効率を示していることが分

かります。で、これはミスマッチ修復欠損の腫瘍、もしくは、マイクロサテライト不安定性腫瘍と言われるものでありますが、これらも Neo-antigen がいっぱい出ているということが従来より知られていた腫瘍であります。

もう 1 個われわれの薬物の臨床試験で大きなパラダイムシフトが起きました。先程ご紹介したマイクロサテライト不安定性腫瘍、ミスマッチリペア欠損の腫瘍に対して、抗 PD-1 抗体を行った臨床試験が、『ニューイングランド・ジャーナル』に、たかだか 42 例で論文が載りました。その後『サイエンス』に 86 例で載りました。で、FDA は最終的に、先ほど申し上げたような腫瘍 148 例のデータをもって、どこに原発したかということをお問はず、マイクロサテライト不安定性がある腫瘍、もしくはミスマッチリペア修復酵素が欠損している腫瘍というくくりで臓器横断的に薬剤を FDA は承認したわけあります。そして、加えて、この試験では、一人も小児は入っていません。しかし FDA は小児も含めて承認するという、ある意味大英断を下しました。

PD-1, PD-L1 抗体の本題に戻ってまいります。理論上は腫瘍に PD-L1 抗体が発現していなければ、プレーキがかからないわけですから、効果は出ないだろうというふうに考えられるわけあります。よって、開発の当初は、PD-1 抗体が効かない、PD-L1 抗体が効かないネガティブセレクションに有用というふうに、腫瘍における PD-L1 発現は考えられてきました。しかしその後、様々な開発の結果、PD-L1 抗体の腫瘍における免疫染色の限界ということも分かってまいりました。

それには、まず標準化が行われていないこと。何しろ企業が開発してくるものですから、各お薬によって使われる抗体が違う。そして加えて、どこの発現を見ているかも違う。そして、カットフチも違うということで標準化が行われていない。あと、空間的な不均一性、腫瘍のサンプリングを行っても、取った場所と実際に取っていない場所の発現は違うかもしれない。あと原発巣と転移巣でも違うかもしれない。あと加えて時間的な Heterogeneity ですね。原発からいろんな治療が加わって、治療する直前の PD-L1 抗体は、もう PD-L1 の発現は違うかもしれないということで、全くここは限界が今来ているという状況であります。

小細胞肺癌における承認状況をこちらにまとめてみました。まず、ニボルマブが二次療法で単剤で承認され、その後ペンブロリズマブ、PD-L1 のアテゾリズマブが承認されました。で、そうしますと次にねらうところは、一次療法での単剤治療を当然企業は狙ってくるわけあります。そこで承認を得られたのがペンブロリズマブ。その次に狙ってくるのは当然 PD-1 抗体または PD-L1 抗体と抗がん剤との併用であります。そこもうまくいったのがペンブロリズマブ。一次療法ではそのように進みました。

で、そうするともうそこで終わりかということ、PD-L1 抗体のちょっとポジショニングに困っていたお薬が、ステージ 3 の肺癌に対して、放射線化学療法後の維持療法で承認を取ってきたわけあります。ちょっと専門でない先生にとっては、お前らやっばり腫瘍内科って順列組合せのくだらない医者だなと思われるかもしれませんが…。

で、こちらは、ドセタキセルと各種抗体の二次治療の治療成績を並べたものであります。ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ。で、先ほど、PD-1 抗体の方が PD-L1 抗体よりもいんじゃないかというふうに岩井先生おっしゃいましたが、少なくとも非小細胞肺癌では、“Me Too Drug”，治療効果はほぼ一緒であります。同じお薬、効果は同じお薬であります。で、ただニボルマブはプロキロ 3 ミリ、そしてペンブロリズマブは 1 人の患者さんに 200 ミリ、アテゾリズマブというお薬は 1 人の患者さんに 1,200 ミリということですので、岩井先生がおっしゃったように PD-L1 抗体の方がお薬の量がいっぱいいるかもしれないということも事実であります。

で、二次治療に肺がんでいける患者さんはたかだか 50% ですので、さらに大きなパイを狙って企業は、前の一次治療に行くわけあります。で、一次治療においては、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、同じように化学療法をコントロールとして行われました。ところがニボルマブの試験では、PD-L1 の腫瘍における発現が 1% 以上を対象として始めましたが、途中でなぜか 5% 以上というふうにプロトコルが変わりました。で、ペンブロリズマブは PD-L1 の発現が 50% 以上というところを最初から狙ってきたわけあります。ですから、同じポジショニングを目指しても、開発する対象が 2 つのお薬で違っ

ていたわけでありませぬ。

その結果、ニボルマブはだめでした。ペンブロリズマブは 50% 以上という確実なコホートを狙ってきたので勝てたということになります。もうこれは明らかに企業の開発戦略の違いで、“Me Too Drug” をいかに分けていくかということに今企業は切磋琢磨しているわけでありませぬ。

で、その後、一次治療の単剤から当然併用療法に話は進んでいくわけでありませぬ。で、例えばアテゾリズマブというお薬は、ベバシズマブとプラチナ系抗がん剤との 4 剤併用療法が良かった。そして KEYNOTE というシリーズでは、化学療法とペンブロリズマブが化学療法単剤よりも良かった。Check Mate というシリーズでは、化学療法よりもニボルマブ、イピリムマブ、つまり PD-1, CTLA-4 の併用療法が良かったということまで来たわけでありませぬ。

で、結局肺がんの中で何が起きたかということ、肺がんは 2002 年に開発されたプラチナとの併用療法が、ゴールドスタンダードで 15 年間変わることなく行われてきていました。で、そこに 2016 年、2017 年というふうに国際的な大きな学会があると、PD-L1 が 50% 以上にペンブロリズマブ単剤というふうになりました。これはおおよそ 30% の患者さんにすぎませぬ。

そして、その後、今年の 4 月に行われた AACR という学会では、Tumor Mutation Burden が 1 メガベースペアあたり 10 メガ、10 個以上の患者さんに、先ほどの 2 剤併用療法。じゃあこの患者さん、どのくらいいるかっていうと、測定できる患者さんは、60% で、そのうちの 44% ですから、おおよそ 24% の患者さんしかその適用にならない。

その 2 か月後に行われた ACO という学会では、戦略はこんなふうに複雑になったわけでありませぬ。で、ここを細かくご説明するつもりは全くありません。この状態を、言ってみれば、われわれが学会出張に行く前に、東京駅の大丸でどのお弁当を買おうかという状態にまさに、同じだろうと思ひます。嗜好、体調、懐具合で、当然買うお弁当は決まっています。よって、現在の免疫チェックポイント阻害薬と化学療法との併用療法のレジメン選択は、どういふふうに決めていくかは、患者さんの全身状態、治療コスト、患者さんの嗜好というふう

に、まるで東京駅大丸のようにアートの部分で決まっていくということになるのかもしれない。

で、あと効果予測も大きな問題でございまして、ごくごく最近、画期的なお話が今年の 1 月に入つて、1 月 5 日の『サイエンス』に 3 か所の施設から腸内細菌叢と免疫チェックポイント阻害薬の効果のお話が出てまいりました。上はグスタフロッシー、下は MD アンダーソンのデータでありませぬが、いずれにしても腸内細菌叢によって免疫チェックポイント阻害薬の効果が異なる。そして、効いた患者さん、効かない患者さんの腸内細菌をマウスに移植すると、そのとおりの結果が再現されるということで、すでに海外のベンチャーでは、効いた患者さんの腸内細菌をカプセルに入れて便移植するというベンチャーまで現れています。残念ながらうまくいっていないという状況でありませぬ。

で、さらに、Tail effect を上げるために、様々なお薬との併用療法も試みられています。例えば化学療法、放射線療法、従来型の分子標的薬との併用もそうですし、先ほど肺がんでうまくいきました VEGF 抗体との併用、特にこれは腎細胞がん、そして、肝細胞がんでもうまく行く可能性がありそうです。で、その他に、MEK 阻害薬とか、IDO の阻害薬というのも臨床開発が進んでいますが、少なくとも今年の ASCO では、この 2 つに関してはちょっとデータが良くなかったという段階で、少し併用療法のお薬の開発がちょっと難しくなっている状況になります。

で、これは 2017 年 9 月時点の PD-1, PD-L1 抗体薬の臨床開発の現状をレビューした論文になります。で、この時点で、この手のお薬は全部で 164 剤が開発中でありませぬ。そして、承認されたものは 5 例、5 剤だけでありませぬ。そして、どういう試験が行われているかということ、1,502 例の併用の試験が行われ、そのうち免疫のお薬と PD-1, PD-L1 が行われているのは、なんと 1,100 例という状態でありませぬ。未承認のお薬に関しても、すでに単剤を乗り越えて、併用の試験まで始まっているという状況です。

で、先ほど 1,235 例の KEYNOTE-001 という最大規模のフェーズ 1 が行われた時代は、2010 年でありませぬ。この時代は試験が 5 つ行われ、その当時行われていた試験にエントリーする患者さんを全

部足すと、2,473 例で、あの規模の試験が可能だったわけでありませう。ところが 2017 年 9 月の段階では 469 例、9 件の臨床試験が行われ、必要な症例数は 52,539 人の患者さんが必要なんだそうであります。で、その詳細を見てみると、CTLA-4 との併用療法が 251 件、化学療法との併用が 170 件、そして放射線療法との併用が 64 件、VEGF 阻害薬との併用が 42 件ということで、ほとんどお薬が違う、がん種が違う、同じような試験がいっぱい同時に行われているということで、この著者らの結論は、患者さんにためにお薬の開発が本当に行われているんだろうか、もっとこれを整理する機構が必要なのではないかというのが、この著者らの結論でありました。

で、非常に雑多な話を早口で行ってまいりましたが、まとめます。免疫チェックポイント阻害薬の特徴は、Tail effect にあります。そして、Pseudo-progression という今まで体験したことのない現象にわれわれは日々悩みつつ、お薬を使っています。有害事象に関しては、殺細胞性抗がん剤・分子標的薬とは全く異なるパターンの遅発性の有害事象であります。

で、固形がんにおける臨床開発を少し揶揄気味にまとめてみますと、少なくとも 5 剤はある意味 “Me Too Drug” であります。そしてお薬の開発は、単剤での二次治療、単剤での一次治療、一次治療の併用療法、補助療法という従来のストラテジーで進んできています。で、少し引き気味に考えれば、開発ストラテジーの違いによる陣取り合戦で、先にそこに旗を立てたお薬が勝ちというのが今の状況だろうと思います。で、開発臨床試験の乱立により、患者さんというパイの取り合いが始まっています。

課題としては、「誰に、何を、どう使うか?」、副作用マネジメントに習熟していくこと、それからアカデミアとして治療応答性因子の探索に努めること、これが今度の課題だろうと思います。ご清聴ありがとうございました。以上でございます。

○田中座長 市川先生、どうもありがとうございます。免疫チェックポイント阻害薬の現在の開発状況、非常に分かりやすくご紹介いただき、ありがとうございました。ちょっとここまで進んでいるのかと思って、ちょっとびっくりいたしました。免疫療法は効かないというふざけたスライドを作ったのはどこのどいつかと反省しております。

では、どなたかご質問。じゃあ、宮崎先生。

○質問 このニボルマブが適用になった最初が、あの悪性黒色腫ですね。2 番目が肺がんの非小細胞がん。で、ちょっと元に戻りますと、この PD-L1 の方ですね、その PD-1 のそのカウンターパートの方は、この悪性黒色腫とかですね、非小細胞がん、非常に高いというようなところから出発しているんですか?

○市川 もあったようであります。

○質問 もあったんですか。

○市川 よりもやはり、あとから見ると、Mutation Burden が非常に多い腫瘍だったっていうことになります。

○質問 はい。順列組合せも非常に大事なことでございますので、ぜひ頑張ってくださいと思います。

○市川 はい。

○田中座長 宮崎先生、ありがとうございます。

○質問 吉村です。素晴らしいご講演ありがとうございます。今世界の腫瘍内科医やいろんな方が注目されていることの一つとして、この PD-L1 の発現のバイオマーカーとして、会社によりまして、例えば TPS, CPS の差であったり、IC, TC の差であったり、IC, TC, つまり腫瘍細胞が出しているのか、マクロファージが出しているのか、その両方を加味した方がいいのかっていうのが、臓器別に今まで答えでしか分からないと。その中で何かこう、このがんだったらっていう何かこうご思索ありますでしょうか?

○市川 いやもう、先生の方がよくご存知の話で、例えば胃がんだと、間質も腫瘍組織も見ますが、あれ AND で見ないんですね。OR で見ちゃうっていうところもあるので、やはり間質と腫瘍を分けて、AND のものと OR のものは別に区切って見る必要はあるかなと思いますけど、残念ながらやはり企業はそこは開発してまいりますので、レトロでわれわれは見て行くしかないという状況だろうと思います。

○質問 ありがとうございます。

○質問 中屋と申しますが、私は現役の頃は、がんは死の病で、効く薬はありませんでした。で、われわれはアポトーシス誘導剤が効くっていうのをやってみて、で、それを日本では人体実験やるのかって言って、非常にできませんでした。それは中国でやられて、レチノイン酸が有効だったっていうことに

なって、がんの治療は全く変わりました。それで、そういう時に本学からイリノテカンを宮坂教授が開発されて、それは 130 国、1 億人かなんかが世界で使ってますから、そういう抗がん剤は日本の他の昭和大学以外では開発されていません。ですから、今こういう免疫チェックポイント阻害薬が開発されて、なんかまたがん治療が新しい局面を迎えています。ぜひ皆さん、免疫の皆さん方は自信を持たれて、こういう新しい時代に研究されていってほしいと思います。

○市川 ありがとうございます。

○田中座長 どうもありがとうございました。では市川先生、今日は藤が丘病院の盆踊り大会で、非常にお忙しい中をわざわざ来ていただき、ありがとうございました。

○司会 これで本日のシンポジウムを閉じさせていただきます。ありがとうございました。

ここで本日のシンポジストの方々に感謝の気持ちを込めまして、昭和大学医学部長、昭和大学学士会副会長小川良雄先生より、記念の盾を贈呈いたします。小川先生、よろしく願いいたします。シンポジストの先生方は演壇にお進みください。

(記念盾贈呈)

閉会の挨拶

昭和大学医学部長

昭和大学学士会副会長

小川 良雄

○司会 どうもありがとうございました。それでは最後に、小川良雄先生、閉会のご挨拶をお願いいたします。

○小川副会長 医学部長を務めております小川でございます。専門は泌尿器科です。今 2 つのお薬、ニボルマブとペンブロリズマブを使わせていただいております。4 つの素晴らしい講演で、非常に分かりやすく、私達、臨床科では今免疫チェックポイントも話題でございます。その前は分子標的が話題でした。漸く分子標的のシグナルを覚えたと思ったら、今度、免疫の話題になりました。ただ、今日のお話

は、本当に分かりやすく感じました。私は学部長なので、学生のことをいつも考えるのですが、こういうふうにしていただくと、学生にとっても頭に入りやすいかと思いました。田中先生のお話、私と田中先生はほぼ同世代で、ちょうど私も LAK なんているのは、生意気にも医者になりたての頃考えていました。で、ADCC を試験に出すっていうことで、記述試験で学生にどういうふうにか書かせるのかなっていうのも懐かしく思いました。

また、岩井先生、本当にニボルマブの開発の経緯の実際のスライド、非常にこれはエキサイティングで、本当に先生やっておられた時には、ワクワクされただろうなというふうに感じました。私自身もデューク大学に留学して、前立腺のシグナル伝達系の実験をやって、やっぱり楽しいな、というふうに思いました。ほんとうに先生の分かりやすく、エキサイティングなお話をありがとうございました。

また、服部先生は今の血液内科のエースでございますので、これから昭和をもっと引っ張ってガンガン世に出して、先生が腫瘍、血液とか腫瘍免疫の面でもっと昭和大学を有名にしていただければと思います。

また、市川先生におきましては、いつもながら非常に分かりやすく、とても楽しく聴きました。元外科だけにハキハキして親しみがわかります。

また講義についてですが、現在は無駄な講義は止めて、重複しないようにやろうという風潮なんです。私達みたいにだんだん年取ってくると、同じことをなんか少しずつ違う切り口で何回もやっていたと、非常に良く分かります。やっぱりこういうのもすごく大事だということに考えました。

本当に今日は先生方に素晴らしい講義をしていただき、腫瘍免疫と臨床の進歩も分かりました。今後ますます先生方が活躍されて、日本のまた治療も進んでいくということを期待して、閉会の辞とします。本日はどうも、本当にありがとうございました。

○司会 どうもありがとうございました。それでは、これにて第 27 回昭和大学学士会シンポジウムを閉会いたします。皆様どうもありがとうございました。