

<特集「免疫療法の進歩と課題」>

消化器がん領域における免疫療法開発の現況と展望

石川 剛^{*1,2}, 内藤 裕二¹, 伊藤 義人¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

²京都府立医科大学附属病院化学療法部

Current Status and Perspective of Immunotherapy for the Treatment of Gastrointestinal Cancers

Takeshi Ishikawa^{1,2}, Yuji Naito¹ and Yoshito Itoh¹

¹*Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

²*Department of Clinical Oncology,
University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

近年、免疫チェックポイント阻害剤をはじめとする新たな免疫療法の臨床開発が多数のがん種で進められている。消化器がん領域では、胃がんにおいて抗 PD-1 抗体薬である nivolumab が承認申請され、今年中に保険収載される見通しであり、胃がんだけでなく、食道がん、肝臓がんなど複数の消化器がんにおいて、様々な治療ラインで臨床試験が展開されている。がんワクチン療法については、これまで共通抗原を標的とした開発が行われてきたが、個々のがん中存在する新生抗原 (neoantigen) の重要性が報告され、neoantigen を標的とした次世代のがんワクチン開発も欧米では進められている。遺伝子改変 T 細胞療法においては、B 細胞性造血器腫瘍において CD19 を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞療法 (CAR-T) が劇的な効果を発揮したが、消化器がんをはじめとした固形がんでの有効性はまだ示されていない。がん免疫療法の研究開発は、バイオマーカー探索、既存治療 (抗がん剤や分子標的治療薬など) や免疫療法同士を組み合わせ合わせた複合免疫療法開発へと動き出しており、今後、進行がん患者において治癒を目指す治療へと発展していくことが期待されている。

キーワード：消化器がん, がん免疫療法, 免疫チェックポイント阻害剤.

Abstract

Recently, new cancer immunotherapies such as immune-checkpoint inhibitors (ICIs) have been developed for the treatment of various types of cancer. ICIs have also been developed in the area of gastroenterological cancer (e.g. gastric cancer, esophageal cancer and hepatocellular carcinoma) are now being developed and tested in different phases of clinical trials, and nivolumab (anti-PD-1 antibody) will

平成29年 4 月24日受付

*連絡先 石川 剛 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
iskw-t@koto.kpu-m.ac.jp

be approved for gastric cancer this year. With regard to cancer vaccines, strategies to develop therapeutic cancer vaccines focused on targeting shared non-mutated antigens so far. Very recently, the importance of neoantigen, which are somatically mutated cancer antigens, has been recognized, and the testing of neoantigen-based personalized cancer vaccine therapies have begun in early-phase clinical trials in Western countries. Exogenously transduced chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy, an adoptive T-cell therapy with gene-modified tumor-specific T cells, targets the CD19 antigen, with excellent responses documented in early clinical trials for the treatment of B cell malignancies. However, CAR-T cell therapy has not yet demonstrated significant therapeutic efficacy for the treatment of solid tumors, including gastrointestinal cancers. New research in cancer immunotherapy focuses on predictive biomarkers and the development of novel, complex immunotherapies that combine conventional treatment approaches (e.g., chemotherapeutic agents and molecular-targeted drugs) with immune-based therapies (e.g., cancer vaccines).

Key Words: Gastroenterological cancer, Cancer immunotherapy, Immune-checkpoint inhibitors.

緒 言

日本におけるがん患者死亡者数は、人口の高齢化も相まって増加の一途を辿っており、国を挙げてのがん対策が様々なかたちで推進されているにも関わらず、その効果は数字の上からは見えてこない。がん死亡原因の中で消化器がんが占める割合は高く、男女とも約半数を占めている。消化器がんにおいては、治癒が望めるのは外科的完全切除が行えた症例のみであり、切除不能症例の治癒は困難であるという状況が続いている。がん征圧のためにはこうした切除不能進行がんにおいても治癒が期待できるような、優れた効果を発揮する治療法の開発が求められている。こうした中、長らく標準治療の位置を得ることができなかった免疫療法が、複数のがん種に対して劇的な効果を発揮し、がん免疫療法の研究開発はこれまでにない盛り上がりを見せている。その潮流は消化器がんの領域にも波及し、免疫チェックポイント阻害剤を中心としたがん免疫療法の臨床試験が、国内外で精力的に推し進められている。本稿では、消化器がんにおける免疫療法開発の現況について、先行する免疫チェックポイント阻害剤を中心に紹介するとともに、今後の発展が期待されている次世代のがん免疫療法についても概説する。

免疫チェックポイント阻害剤

免疫システムから逃避して増殖・進展したがん

を、免疫が改めて認識し排除できるのか。多くの臨床家が長らく抱いていた疑問に、免疫チェックポイント阻害剤の臨床的成功は、それが可能であることを明確に示した。免疫チェックポイントは、本来、異物に対する免疫反応の過活性化や自己に対する免疫応答を抑制することで、免疫応答の恒常性を維持する監視機能を持つが、がん細胞はこの機能を悪用し、宿主の免疫から逃れ、居座り、増殖し、やがては宿主をも死に至らしめる。免疫抑制に関わる programmed cell death protein 1 (PD-1), programmed cell death protein ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)などをターゲットとした免疫チェックポイント阻害剤は、優れた抗腫瘍活性を発揮することから精力的に臨床開発が進められ、国内でもメラノーマ、非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がんと相次いで承認を得、さらに複数のがん種で承認申請が出されている。消化器がんにおいても様々な治療ラインにおいて、数多くの臨床試験が現在行われている。胃がん、食道がん、肝細胞がん領域が先行して臨床開発が進んでおり (Table 1)、現時点 (2017年4月)では、胃がんにおいて抗PD-1抗体薬である nivolumab が国内で承認申請され、同じく抗PD-1抗体薬である pembrolizumab が進行胃がんにおいて厚生労働省から先駆け審査指定制度の指定薬品に指定されている。ここでは消化器がんにおける免疫チェックポイント阻害剤の開

Table 1. 食道・胃・肝細胞がんに対する免疫チェックポイント阻害剤の開発状況（主な試験）

対象	標的	治療ライン	試験名	治療	Phase	主要評価項目	結果(効果)	
食道がん	PD-L1(+) SqCC, Adeno N=23	PD-1	Last	KEYNOTE-028	Pembrolizumab	1b	安全性, ORR	ORR 30.4% 52.2%の症例で標的病変が縮小
	PD-L1(+/-) SqCC N=85	PD-1	Last	ONO-4538-07	Nivolumab	2	ORR	ORR 21.9% (CR 2例), PFS 1.51M, OS 10.78M
胃がん	PD-L1(+) N=39	PD-1	Last	KEYNOTE-012	Pembrolizumab	1b	安全性, ORR	ORR 22% PFS 1.9M, OS 11.4M
	PD-L1(+/-) N=59	PD-1	Last	CHECKMATE-032	Nivolumab Nivolumab + Ipilimumab	1/2	安全性, ORR	Nivolumab(3mg/kg): RR 14%, PFS 1.6M, OS 5.0M Nivolumab(1mg/kg)+Ipilimumab(1mg/kg): RR 10%, PFS 1.5M, OS 4.8M Nivolumab(3mg/kg)+Ipilimumab(1mg/kg): RR 26%, PFS 1.6M, OS 6.9M
	N=151	PD-L1	1st maintenance	JAVELIN Gastric Part	Avelumab	1b	安全性, ORR	ORR 9% (CR 2例) DCR 29.0%
	PD-L1(+/-) N=480	PD-1	Last	ONO-4538-12	Nivolumab vs Placebo	3	OS	OS(MST): Nivolumab 5.32M, Placebo 4.14M, HR=0.63 (p<0.0003) 1yOS: Nivolumab 26.6%, Placebo 10.9% ORR: Nivolumab 11.2%, Placebo 0% (p<0.0001)
肝細胞がん	N=47	PD-1	1st/2nd	CheckMate-D40 cohort1 (dose escalation cohort)	Nivolumab 0.1~10mg/kg	1/2	安全性	ORR 18% (CR 2例) DCR 67%, 1yOS 62%
	N=214	PD-1	1st/2nd	CheckMate-D40 cohort2	Nivolumab 3mg/kg	1/2	ORR	ORR 16% (CR 2例) DCR 68%
	N=20	CTLA-4	2nd	NCT01008358	Tremelimumab 15mg/kg	2	ORR	ORR 17.6% DCR 76%, TTP 6.48M

*PD-L1抗体(22C3)で1%以上の陽性率 ORR:奏効率, DCR:病勢制御率, OS:全生存期間, PFS: 無増悪生存期間

発状況と今後解決されるべき課題について述べる。

1. 消化器がんにおける開発状況

①食道がん

食道扁平上皮がんにおいては約4割強でPD-L1, PD-L2が発現している¹⁾。また、食道扁平上皮がんのリスク因子である喫煙はマイクロサテライト不安定性 (MSI) を誘導することが報告され²⁾、後述するがMSIの高い (MSI-H) 腫瘍は免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待されていることから、食道がんは免疫チェックポイント阻害剤の治療対象としての妥当性が高いと考えられ、現在、抗PD-1抗体薬の臨床試験が多数進められている (Table 1)。国内において、nivolumabの化学療法不応食道扁平上皮がんに対するPhase2試験 (ONO-4538-07) が行われ、全65例 (前治療レジメン2以下32%, 3以上68%) での奏率は2例のCRを含む21.9%で、OSの中央値は10.8Mと有望な結果であった³⁾。

また、同じく抗PD-1抗体薬であるpembrolizumabのPhaseIb試験 (KEYNOTE028試験) では、PD-L1陽性の既治療食道がん患者が23例登録され (87%が2レジメン以上の前治療歴あり)、奏率は30.4%であり⁴⁾、いずれの薬剤も約半数の症例で腫瘍縮小傾向を認めた。現在、両薬剤ともに2次治療におけるPhase3試験が実施されている。さらに、1次治療において、標準化学療法と抗PD-1抗体薬を併用するPhase3試験も企画されており、進行食道がんに対する

薬物療法の治療成績は近い将来大きく改善することが期待される。

②胃がん

The Cancer Genome Atlas (TCGA) の検討では、胃がんは分子生物学的に4つのサブタイプに分類され⁵⁾、このうちMSI-HやEBウイルス関連のサブタイプの胃がんではPD-L1/PD-L2発現が高く、こうしたタイプの胃癌において免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待できるのではないかと考えられている。抗PD-1抗体であるpembrolizumabは、PD-L1陽性胃がん患者39例を対象としたPhase1b試験 (KEYNOTE-012) において、奏率は22.2%で、53.1%の症例で標的病変の縮小がみられ、OS (中央値) については11.4Mであり、67%が2レジメン以上の前治療歴がある進行胃がんとしては大変有望な結果であった⁶⁾。同じく抗PD-1抗体であるnivolumabについても、83%以上が2レジメン以上の治療歴を有する胃がん患者59例 (PD-L1陽性患者はそのうちの25%) を対象としたPhase1/2試験 (CheckMate-032) において、奏率は14%、PFSとOSの中央値はそれぞれ1.6Mと5.0Mで、3次治療以降の症例が多数占める試験としては有望な結果であった。1年生存率は36%であり、奏功例では長期にわたり効果が持続していることが窺える。これらの結果を踏まえ、両薬剤ともに、1次治療、2次治療としてのphase3試験が行われ、nivolumabについてはその有効性を示す結果が最近報告された⁷⁾。

治療歴数3以上が約8割占める進行胃がんを対象にplaceboと効果を比較したPhase3試験(ONO-4538-12)において、nivolumabのOSは5.32Mでplaceboの4.14Mに比し有意な延長を認めた(HR=0.63, $p<0.0003$)⁷⁾。この結果をもとに国内において承認申請が行われ、nivolumabは進行胃がんに対して近々承認される見通しである。この他、抗PD-L1抗体薬では、avelumabにおいてもPhase1, 2試験で有望な結果が示され⁸⁾、durvalumabも臨床試験が行われており、これら薬剤の今後の展開が期待される。

さらに胃がんにおいては、併用療法についても様々な形で臨床試験が展開されている。単独では効果がなかったipilimumabについては、nivolumabとの併用のPhase3試験が計画され、VEGF受容体抗体であるramcirumabと抗PD-1抗体薬pembrolizumabや抗PD-L1抗体薬durvalumabとの併用の臨床試験も行われている。胃がんにおける開発は、免疫チェックポイント阻害剤同士、あるいは免疫チェックポイント阻害剤と分子標的治療薬との併用療法開発へと今後進んでいくことが予想される。

③大腸がん

大腸がんにおける抗PD-1抗体の効果はPhase1試験においては33例中1例にしか奏効は得られず、一般的には効果の期待できないがん種と考えられていた。しかし、その後の解析にて、奏効したのはMSI-Hの症例であったため、MSI-Hを認めることが多いミスマッチ修復機構欠損(deficient mismatch repair: dMMR)の意義を検討する試験がpembrolizumabで行われている(NCT01876511)。大腸がん患者のうちdMMRを有するA群、MMR欠損のないB群、dMMRを有する大腸がん以外の固形がんであるC群について、pembrolizumabの効果を比較したところ、ASCO2015における発表では、dMMRを有する大腸がん(A群)で奏効率が40%、病勢制御率は90%と非常に優れた成績であったが、MMR欠損のない大腸がん(B群)では奏効率0%であった⁸⁾。dMMRを有する他の固形がん(C群)でも奏効率は71%と高く、A群とC群の全生存期間はともに良好であった。Pembrolizumabは

MSI-H大腸がんにおいてアメリカ食品衛生局(FDA)からbreakthrough therapyに指定されており、現在、治療歴のあるdMMRによるMSI-H大腸がんを対象としたpembrolizumabのPhase2試験(KEYNOTE-164)や一次治療における標準治療とpembrolizumabを比較するPhase3試験(KEYNOTE-177)も進行中であり、MSI-H大腸がんについては抗PD-1抗体薬がその治療成績を大きく改善させることが期待されている。

一方で、大腸がんの大多数を占めるMMR欠損を有しない(MSS/MSI-L)大腸がんについては、抗PD-1/PD-L1抗体薬単独での効果は期待できず、nivolumabとipilimumabとの併用(CheckMate-142)やMEK阻害剤(cobimetinib)と抗PD-L1抗体薬atezolizumabの併用(G030 182)などの臨床試験が行われており、これらの今後の展開に注目したい。

④胆道がん、膵がん

dMMRを有する胆道がんや膵がんは、大腸がん同様、抗PD-1/PD-L1抗体薬が奏効することが期待されている。Leらの報告では、dMMRを有する胆道がん4例において2例(胆管がん1例と乳頭部がん1例)がPR、膵がん4例では3例で腫瘍縮小が得られている¹⁰⁾¹¹⁾。

胆道がんはPD-L1の発現率が比較的高く¹²⁾¹³⁾、また、MMR欠損を示すリンチ症候群関連腫瘍の一つとして知られていることから、抗PD-1/PD-L1抗体薬の有効性が期待されている。現在、抗PD-1抗体薬であるnivolumab(JapicCTI-153098)とpembrolizumab(KEYNOTE-158)について、胆道がんを含む対象で探索的試験が行われており、それらの結果が待たれる。

一方、膵がんにおいては、特徴とされる間質の多さや免疫抑制的ながん微小環境の存在により、免疫療法の効果が得られにくいことが指摘されている。これまで固形がんを対象とした試験では膵がんも含め探索的な試験が行われてきたが、膵がんにおいては、依然、早期試験の段階でとどまっているのが現状である。抗PD-1/PD-L1抗体薬の効果が期待できるMSI-H(MMR)の頻度についても、膵がんでは報告間に大きな差があり(0.3%~15%)¹⁴⁾¹⁶⁾、まずは膵がんにおけ

る MSI-H の正確な頻度を検討する必要がある。大多数の隣がんについては、抗 PD-1/PD-L1 抗体単独での治療効果は期待し難く、効果増強のためには他の治療法と組み合わせた集学的治療を行うなどの工夫が必要であろう。

⑤肝細胞がん

肝細胞がんに対する nivolumab の Phase1/2 試験 (CheckMate-040 dose escalation cohort) が、Child-Pugh スコア 7 点以下の 47 症例 (68% の症例でソラフェニブの前治療歴あり) を対象として行われ、奏功率は 18% (2 例の CR 含む)、病勢制御率 67% であり、1 年生存率も 62% と良好な成績であった¹⁷⁾。2 例の CR 例は 18 ヶ月時点でも CR を維持しており効果の持続性 (durable response) が認められた。また、当初心配された重篤な肝障害は認めなかった。その後、nivolumab 投与量を 3 mg/kg に固定し、214 症例 (66% の症例でソラフェニブの前治療歴あり) を対象に行われた試験 (CheckMate-040 cohort2) では、奏功率は 16% (CR2 例, PR33 例) で病勢制御率 68%、9 ヶ月生存率 70.8% と良好な結果であった¹⁸⁾。また、HCV 陽性肝細胞がん患者 21 例を対象とした抗 CTLA-4 抗体 tremelimumab の Phase2 試験では、奏功率 17.6%、病勢制御率 76.4% という結果で、HCV に対する免疫学的な抗ウイルス作用も認め、多くの症例で血中の HCV 量は低下した¹⁹⁾。その他、抗 PD-L1 抗体薬 durvalumab と抗 CTLA-4 抗体薬 tremelimumab の Phase2 試験や、1st ラインでソラフェニブと nivolumab を比較する Phase3 試験 (CheckMate-459)、ソラフェニブ不応症例を対象とする 2nd ラインの pembrolizumab の Phase3 試験 (KEYNOTE-240) などが進行中である。さらに、肝細胞がん領域では、TACE やラジオ波焼灼により炎症を惹起し、ネオアンチゲンを流血中に出現させた上で免疫チェックポイント阻害剤を使用し、抗腫瘍効果の増強を図るという戦略での臨床試験も進行中で、薬物療法の併用だけでなく局所療法との併用などにより治療成績の向上が期待されている。

2. 免疫チェックポイント阻害剤の問題点

①免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE)

現在、日本の臨床現場で使用できる免疫チェックポイント阻害剤は抗 PD-1 抗体である nivolumab と pembrolizumab、抗 CTLA-4 抗体である ipilimumab である。抗 PD-1 抗体はエフェクター T 細胞が腫瘍細胞に作用する際のエフェクターフェーズで、抗 CTLA-4 抗体は樹状細胞などの抗原提示細胞がナイーブ T 細胞に抗原提示する際のプライミングフェーズで主に作用し、CTLA-4 分子は制御性 T 細胞 (Treg) にも発現しているため Treg への抑制作用も ipilimumab は有していると考えられている。こうした作用点の違いが、抗腫瘍効果や有害事象のプロファイルにも影響していると考えられる。

これまでの分子標的治療薬にみられる有害事象は、ターゲット分子の発現している臓器に主にみられるため、その予測・対応は比較的容易であったが、免疫チェックポイント阻害剤でみられる irAE は様々な臓器に出現し (Fig. 1A)、実際、これまでの抗がん剤治療ではみられない有害事象が数多く報告されている²⁰⁾。間質性肺炎や重症筋無力症、劇症型心筋炎などでの死亡例の報告もあり、当院においても劇症型 1 型糖尿病や下垂体機能低下症などの irAE が発生した。これまでにどのような irAE が発生し、どのような徴候に留意すべきなのかを認識しておくことは、免疫チェックポイント阻害剤治療に携わるすべての医療者にとって極めて重要であり、irAE が発生した際には早期に診断し、重症度に応じた適切な対応を遅滞なく行うことが求められる。全身臓器に発生しうる irAE 管理を、治療に携わる単一診療科でのみ行うことには限界があることから、当院においては各診療科・各部署の協力を得て、診療科・職種横断的な irAE 対策チームを立ち上げ、検査の標準化、irAE 専用副作用チェックシートの作成などを行っている (Fig. 1B)。今後、免疫チェックポイント阻害剤の適応疾患はさらに拡大し、多くの診療科の医師がその診療に携わることが予想され、同薬の有効性を最大限に発揮するためにも、irAE

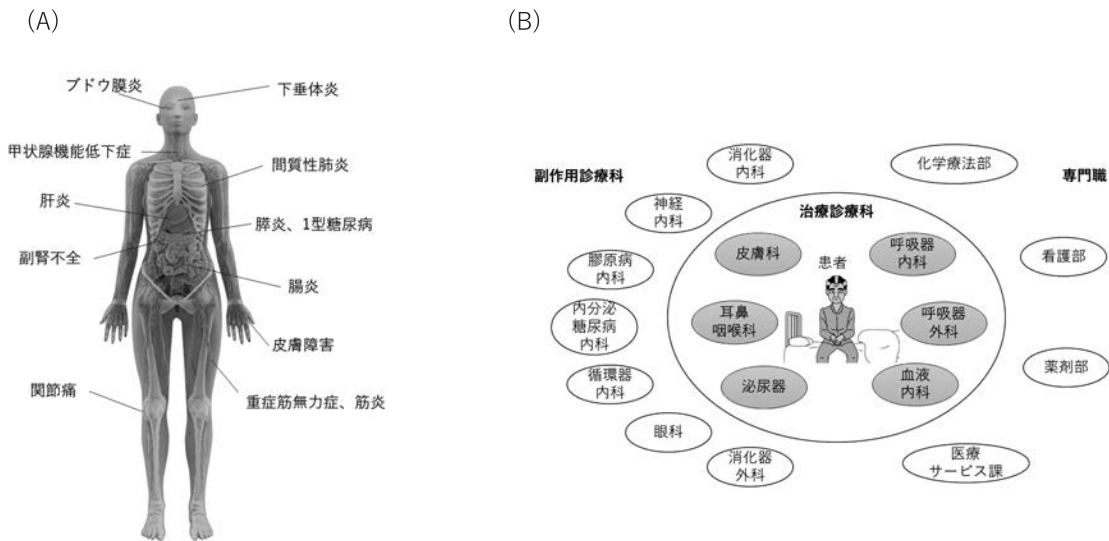


Fig. 1. (A) 免疫関連副作用 (immune-related adverse event: irAE) (B) 当院における免疫チェックポイント阻害薬副作用対策チームの構成

に対する質の高いマネジメント体制の構築はますます重要になるものと考えられる。

②効果予測バイオマーカーの開発

免疫チェックポイント阻害剤は治療にかかるコストが現在は極めて高額であることから、効果が期待できる症例の絞り込みが必要と考えられている。さらには奏功例に対して、薬剤投与期間の短縮 (stop trial) や投与間隔の拡大などについて、今後、臨床的検討を行うことも必要である。

抗PD-1/PD-L1抗体の効果予測のバイオマーカーとして、がん組織におけるPD-L1発現の有用性を示す報告があり²¹⁾、メラノーマや非扁平非小細胞肺癌ではPD-L1陽性例の方が奏効率が高い傾向にあるが、PD-L1陰性例でも奏効が得られている症例が少なからず存在し、その意義は定まっていない。その原因として、PD-L1発現には腫瘍内不均一性があること、動的に変化するため検体の採取時期によっても結果が異なり得ること、また、陽性判定の閾値設定のバラツキなども問題として考えられている。その他、がんの遺伝子変異数 (mutation burden)^{10) 22) 23)} や腫瘍組織のリンパ球浸潤数²⁴⁾、IFN γ /JAK/STAT経路の活性化状態²⁵⁾ など、バイオマーカー候補

の報告は数多くあるが、確定的なものは未だない。免疫チェックポイント阻害剤の臨床における発展のためにはバイオマーカー開発は極めて重要な課題であり、有効なバイオマーカーの早期の開発が望まれる。

3. その他の期待される免疫療法

1) ワクチン療法

がんワクチン療法は、がん細胞に提示されている様々ながん抗原をターゲットとして、それを攻撃する細胞傷害性T細胞 (CD8 + cytotoxic T lymphocyte: CTL) やヘルパーT細胞 (CD4 + helper T lymphocyte: Th) 誘導を狙った治療法であり、本邦では、がん抗原由来タンパクやエピトープペプチドを合成して投与するタンパクワクチンやペプチドワクチンの開発が主に行われてきた。標的がん抗原の条件としては、①発現ががん細胞に特異的であり、②免疫原性が高いこと、などが求められる。これまでNY-ESO-1などのがん・精巣抗原 (cancer-testis antigens) やWT-1 (Wilms' tumor gene 1) などの過剰発現抗原など、遺伝子変異に由来しない共通抗原が一般的ながんワクチンの標的抗原として多く用いられてきた。われわれの施設でも、食道がんに対するNY-ESO-1蛋白ワクチンや膵がんに対

するWT-1ペプチドワクチンの臨床試験を行ってきた。進行膵がんに対する抗がん剤併用WT-1ペプチドワクチンの多施設共同ランダム化Phase2試験では、ワクチン接種群でPFSは有意に延長しており、さらに、WT-1特異的免疫応答がみられた症例においては生存期間も有意な延長がみられ、難治がんの代表ともいえる膵がん治療において、WT-1ペプチドワクチン療法は有効な治療法に発展する可能性が示唆される結果であった²⁶⁾。

一方で、これまで行われてきたこれら共通抗原をターゲットとしたがんワクチン開発においては、早期臨床試験では良好な結果が得られても、効果検証のためのPhase3試験において科学的有効性を示せなかったものがほとんどであり、共通抗原をターゲットとしたワクチンの免疫原性の低さなど、その治療効果の限界が指摘されている。近年、免疫チェックポイント阻害剤の臨床研究が進み、腫瘍組織を使った分子生物学的解析から、がんゲノムに発生する突然変異（アミノ酸置換やフレームシフト変異）によって生じる新生抗原（neoantigen）の重要性が指摘されている。すなわち、元来存在している共通抗原よりも、新たに生じたneoantigenの

方が“胸腺による負の選択”を受けないため免疫原性が高く、抗腫瘍免疫応答を効率よく誘導することができ、標的抗原としてより適しているのであろうと考えられている。臨床検体の解析から、ゲノム情報により予測されたneoantigen数と免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が相関することが報告され²³⁾²⁷⁾、腫瘍に浸潤しているリンパ球（TIL）には高頻度にneoantigenを認識するリンパ球が存在しており、TILに含まれるneoantigen認識CD4陽性T細胞を体外で増殖・活性化させたのちに輸注することで、長期生存している胆管がん症例も報告されている²⁸⁾。現在、エクソソーム解析、トランスクリプトーム解析の進歩により、がん細胞におけるneoantigenの同定、HLAアレルの特定などが簡便迅速化され、これらの情報をもとにコンピューターによるアルゴリズムを利用することで、HLAに結合して抗原として提示される可能性のあるペプチド配列を*in silico*で短期間に推測することが可能となった。すなわち、これらの技術を利用すれば、がん組織からneoantigenを同定し、それらをターゲットとしたがんペプチドワクチンを作製するという究極の個別化医療の実現が可能であり（Fig.2）、欧米において

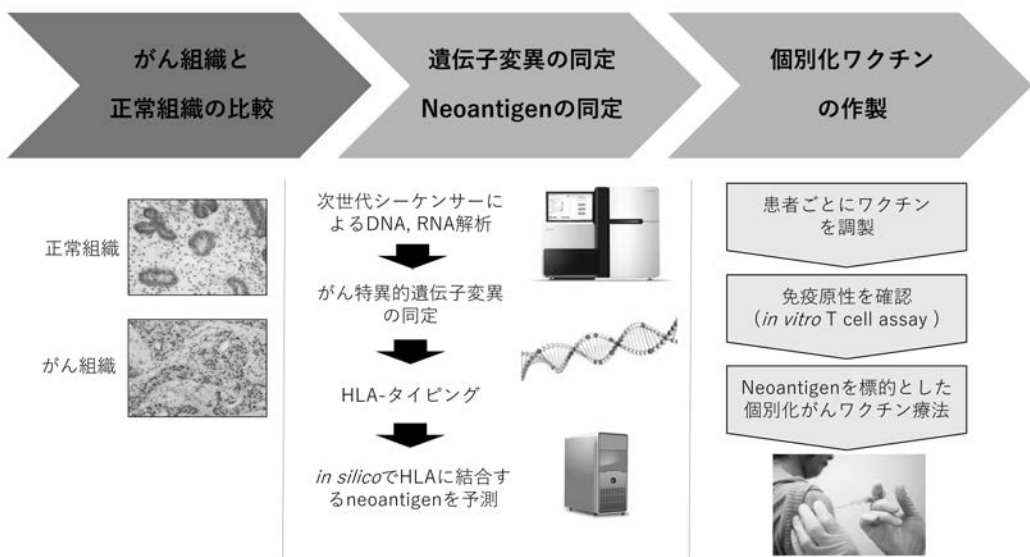


Fig. 2. Neoantigen を標的とした個別化がんワクチン療法

は大腸がんや膵がんを含めた複数のがん種で早期臨床試験が既に始まっている²⁹⁾³⁰⁾。コスト面の課題や、neoantigenによるCTL/Th細胞誘導能に関する情報が未だ不十分な状況であることなど、現状でいくつかの問題は存在するが、これら課題は技術的にも克服可能なものであり、neoantigenを標的とした個別化ワクチン療法は、近い将来、有効な治療法として発展する可能性は高い。

2) がん免疫細胞療法

免疫チェックポイント阻害剤はがん治療において大きな成功をおさめたが、その有効性は多くのがん種で20%前後とされており、腫瘍特異的CTL/Th細胞がそもそも誘導されていない患者では、免疫チェックポイント阻害剤の効果も期待し難い。遺伝子改変T細胞療法は、腫瘍反応性を付与する遺伝子をT細胞に*ex vivo*で導入し、得られた腫瘍特異的T細胞を体外で大量に作成し患者に投与する養子免疫療法であり、臨床試験において顕著な効果を示したことから免疫チェックポイント阻害剤と同様大きな関心を集めている。改変する遺伝子の種類により、①がん抗原特異的T cell receptor (TCR) 遺伝子をT細胞に遺伝子導入し輸注するTCR改変T細胞療法 (TCR-T) と、②がん表面抗原を認識する抗体由来の一本鎖抗体とT細胞活性化に必要な細胞内シグナル伝達ドメインを融合させたキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) 遺伝子を導入して輸注するキメラ抗原受容体発現T細胞療法 (CAR-T) の2種類の治療法の開発が進んでいる。なかでもB細胞性造血器腫瘍に発現するCD19を標的としたCD19標的CAR-T細胞療法 (CD19-CAR-T) は、優れた臨床効果を示しており、特にB細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL) においては複数施設から90%前後の完全寛解率が報告され³¹⁾³²⁾、サイトカイン放出症候群など重篤な有害事象はあるものの、その高い臨床効果からメガファーマによる臨床開発が急速に進み、B細胞性造血器腫瘍に対するCD19-CAR-Tは2017年3月に生物学的製剤としてFDAに承認申請され、近い将来一般診療として登場してくるものと期待される。

消化管領域においては、大腸がんに対してHER2を標的としたCAR-T³³⁾やCEAを標的としたTCR-T³⁴⁾の臨床試験の報告などがあるが、HER2-CAR-Tでは急性肺疾患での死亡例が報告され³³⁾、マウス高親和性TCRを用いたCEA-TCR-Tでは全例に重篤な大腸炎を認めるなど³⁴⁾、強い細胞傷害活性ゆえに生じる正常組織への交差反応性に伴う副作用の克服が、遺伝子改変T細胞療法発展のための大きな課題であることが改めて認識された。現状でCD19以外に有効性、安全性の両面から適切な標的抗原が見つかっておらず、消化器がんを含めた固形がんにおいては移入T細胞の腫瘍集積を高める必要性などの問題もあり、消化器がん領域における遺伝子改変T細胞療法の実用化には克服すべき課題も多い。

われわれは、胃がんや大腸がんを用いられているIgG1抗体薬であるtrastuzumabおよびcetuximabの抗腫瘍効果に、natural killer (NK) 細胞などによる抗体依存性細胞傷害 (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity: ADCC) 活性が関与していることに着目し、これまでにわれわれのグループが開発した高純度・高活性化NK細胞療法³⁵⁾をこれらIgG1抗体薬と併用することで、CAR-T療法にも似た、新たながん表面抗原特異的細胞療法として臨床応用できるのではないかと考え、胃がん・大腸がんを対象に、現在、臨床試験 (UMIN000013378) を行っている (Fig. 3)。様々な標的抗原に対応して抗体薬を選択し、エフェクター細胞としてNK細胞を移入することで、この併用療法はユニバーサルな細胞療法になる可能性があるのではないかと期待している。

こうしたT細胞輸注療法の臨床的成功のためには、①抗腫瘍効果が高く、正常組織への傷害作用 (on target off-tumor toxicity) のない適切な標的抗原の選択、②腫瘍へのT細胞集積性を促進する方法の開発、③強い細胞傷害活性と長期生存能を有するT細胞作製技術の開発、などの課題解決が必要である。生体内における移入細胞の長期生存は、あらゆる細胞療法において重要で有り、われわれは高い生存能を示すT細胞

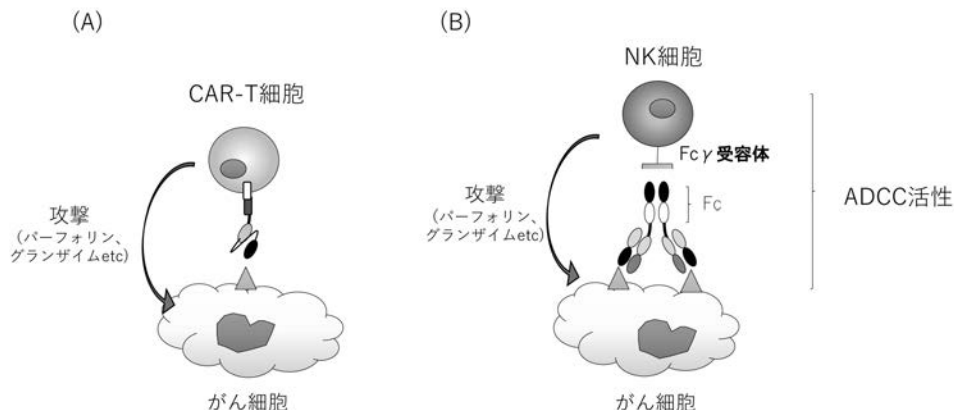


Fig. 3. (A) CAR-T 細胞療法 (B) IgG1 抗体薬とNK 細胞療法の併用療法

体外で培養した高純度・高活性化NK細胞をIgG1抗体薬と併用することで、CAR-T細胞療法にも類似の高い抗腫瘍効果をもち、様々な抗原に対応できるユニバーサルな細胞療法が、遺伝子導入などの複雑な手順を経ずに実現可能となることが期待される。

ADCC: Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity

胞を拡大培養できる技術を開発し、既に報告した³⁶⁾。また、最近の次世代シーケンサー技術の発達により個別のネオアンチゲンの同定も比較的短時間で可能となっており、単T細胞由来のTCR遺伝子の同定法および遺伝子操作技術の発達も相まって、ネオアンチゲンを標的とした遺伝子改変T細胞療法の開発も検討されている。遺伝子改変T細胞輸注療法が発展するためには、費用対効果の問題は重要であり、1回の輸注で強力な抗腫瘍効果を発揮する治療法の開発が不可欠であり、先に挙げたようないくつかの課題を解決し、遺伝子改変T細胞療法が進行がん治療におけるブレークスルーとなることを期待したい。

おわりに

免疫システムが、がんを認識し排除するポテンシャルについては、長い間、関心がもたれ、がん免疫療法の開発は絶えることなく続けられてきたが、期待するほどの強い臨床効果は得られず、これまでの臨床現場での貢献度は十分とは言えないものであった。しかし、新たながん免疫療法が登場し、免疫チェックポイント阻害剤やCAR-T療法ががん治療の概念を大きく変

えたことから、2013年に「Science」誌はがん免疫療法を“Breakthrough of the year”に選出した。精力的に進められている免疫チェックポイント阻害剤の臨床開発の中で、免疫系の腫瘍排除のメカニズムがさらに詳細に解明され、一方で、治療効果の限界などの課題も認識されるようになってきた。さらに、高額な治療費と奏功例における治療期間の長期化は、医療経済的問題など社会にも多大な影響を及ぼしている。

免疫療法はがん治療における第4の治療法として確固たる地位を確立しつつあり、進行がん患者を完全治癒させる治療法へと発展する可能性を有している。

「近代免疫学の父」とも呼ばれるエドワード・ジェンナーが種痘ワクチンを開発し、免疫学の臨床応用を実践して以後、感染症予防ワクチンは感染症の制御に大きく貢献し、約200年の歳月を経て天然痘は根絶した。今、免疫学はがん治療においてもその力を発揮し、がん治療の概念を大きく変えようとしている。現在、がん診療の臨床現場にいるわれわれは、免疫学の進歩が臨床現場に還元されていく過程を目の当たりにしており、がん治療が大きく変わろうとしている潮流の真っ只中にあるのだろう。

石川 剛は2016年度にタカラバイオ株式会社との共同研究講座に所属していた。伊藤義人は、MSD (株)より講演料を、ブリストル・マイヤーズスクイブ (株)よ

り講演料と研究費を受けている。内藤裕二には開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, Tsurui Y, Hamada K, Ikeda N, Mizuno T, Yoriki R, Kashizuka H, Yane K, Tsushima F, Otsuki N, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2947-2953.
- 2) Vogelsang M, Wang Y, Veber N, Mwapagha LM, Parker MI. The cumulative effects of polymorphisms in the DNA mismatch repair genes and tobacco smoking in oesophageal cancer risk. *PloS One* 2012; 7: e36962.
- 3) Kojima T, Hara H, Yamaguchi K. Phase II study of nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) in patients with esophageal cancer: Preliminary report of overall survival. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2016: abstr TPS175.
- 4) Doi T, Piha-Paul S, Jalal S. Update results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase 1b KEYNOTE-028 study of pembrolizumab. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2016; 34: abstr 4046.
- 5) Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209.
- 6) Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtness B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 717-726.
- 7) Kang Y, Satoh T, Ryu M. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2017; 35: Abstr.2.
- 8) Chung HC, Arkenau HT, Wyrwicz L. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase 1b trial: Analysis of safety and clinical activity. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2016: abstr4009.
- 9) Le DT, Uram JN, Wang H. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2015; 33: abstr LBA100.
- 10) Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA, Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520.
- 11) Le DT, Uram JN, Wang H. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2016; 34: abstr195.
- 12) Ye Y, Zhou L, Xie X, Jiang G, Xie H, Zheng S. Interaction of B7-H1 on intrahepatic cholangiocarcinoma cells with PD-1 on tumor-infiltrating T cells as a mechanism of immune evasion. *J Surg Oncol* 2009; 100: 500-504.
- 13) Lim YJ, Koh J, Kim K, Chie EK, Kim B, Lee KB, Jang JY, Kim SW, Oh DY, Bang YJ, Ha SW. High ratio of programmed cell death protein 1 (PD-1)(+)/CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes identifies a poor prognostic subset of extrahepatic bile duct cancer undergoing surgery plus adjuvant chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2015; 117: 165-170.
- 14) Laghi L, Beghelli S, Spinelli A, Bianchi P, Basso G, Di Caro G, Brecht A, Celesti G, Turri G, Bersani S, Schumacher G, Rocken C, Grantzdorffer I, Roncalli M, Zerbi A, Neuhaus P, Bassi C, Montorsi M, Scarpa A, Malesci A. Irrelevance of microsatellite instability in the epidemiology of sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma. *PloS One* 2012; 7: e46002.
- 15) Nakata B, Wang YQ, Yashiro M, Nishioka N, Tanaka H, Ohira M, Ishikawa T, Nishino H, Hirakawa K.

- Prognostic value of microsatellite instability in resectable pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2536-2540.
- 16) Riazzy M, Kalloger SE, Sheffield BS, Peixoto RD, Li-Chang HH, Scudamore CH, Renouf DJ, Schaeffer DF. Mismatch repair status may predict response to adjuvant chemotherapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2015; 28: 1383-1389.
 - 17) El-Khoueiry AB, Melero I, Crocenzi TS. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2015; 33: abstr LBA101.
 - 18) Sangro B, Melero I, Yau TC. Phase I/II Safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2016; 34: abstr4078.
 - 19) Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Inarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JL, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Perez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 81-88.
 - 20) Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139-148.
 - 21) Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3167-3175.
 - 22) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS, Miller ML, Rekhtman N, Moreira AL, Ibrahim F, Bruggeman C, Gasmi B, Zappasodi R, Maeda Y, Sander C, Garon EB, Merghoub T, Wolchok JD, Schumacher TN, Chan TA. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124-128.
 - 23) Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, Walsh LA, Postow MA, Wong P, Ho TS, Hollmann TJ, Bruggeman C, Kannan K, Li Y, Elipenahli C, Liu C, Harbison CT, Wang L, Ribas A, Wolchok JD, Chan TA. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2189-2199.
 - 24) Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, Chen S, Klein AP, Pardoll DM, Topalian SL, Chen L. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012; 4: 127-137.
 - 25) Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, Garcia-Diaz A, Hu-Lieskovan S, Kalbasi A, Grasso CS, Hugo W, Sandoval S, Torrejon DY, Palaskas N, Rodriguez GA, Parisi G, Azhdam A, Chmielowski B, Cherry G, Seja E, Berent-Maoz B, Shintaku IP, Le DT, Pardoll DM, Diaz LA, Jr., Tumei PC, Graeber TG, Lo RS, Comin-Anduix B, Ribas A. Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations. *Cancer Discov* 2017; 7: 188-201.
 - 26) Nishida S, Ishikawa T, Kokura S. Randomized phase II study of WT1 peptide vaccine plus gemcitabine for advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): Clinical efficacy and immune response. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2016; 34: abstr 3085.
 - 27) Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348: 69-74.
 - 28) Tran E, Ahmadzadeh M, Lu YC, Gros A, Turcotte S, Robbins PF, Gartner JJ, Zheng Z, Li YF, Ray S, Wunderlich JR, Somerville RP, Rosenberg SA. Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers. *Science* 2015; 350: 1387-1390.
 - 29) Tureci O, Vormehr M, Diken M, Kreiter S, Huber C, Sahin U. Targeting the Heterogeneity of Cancer with Individualized Neoepitope Vaccines. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1885-1896.
 - 30) Fritsch EF, Hacohen N, Wu CJ. Personal neoantigen cancer vaccines: The momentum builds. *Oncoimmunology* 2014; 3: e29311.
 - 31) Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A,

- Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507-1517.
- 32) Gill S, June CH. Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies. *Immunol Rev* 2015; 263: 68-89.
- 33) Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010; 18: 843-851.
- 34) Parkhurst MR, Yang JC, Langan RC, Dudley ME, Nathan DN, Feldman SA, Davis JL, Morgan RA, Merino MJ, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, Phan GQ, Lim RM, Wank SA, Restifo NP, Robbins PF, Laurencot CM, Rosenberg SA. T Cells Targeting Carcinoembryonic Antigen Can Mediate Regression of Metastatic Colorectal Cancer but Induce Severe Transient Colitis. *Mol Ther* 2011; 19: 620-626.
- 35) Sakamoto N, Ishikawa T, Kokura S, Okayama T, Oka K, Ideno M, Sakai F, Kato A, Tanabe M, Enoki T, Mineno J, Naito Y, Itoh Y, Yoshikawa T. Phase I clinical trial of autologous NK cell therapy using novel expansion method in patients with advanced digestive cancer. *J Transl Med* 2015; 13: 277.
- 36) Ishikawa T, Kokura S, Enoki T, Sakamoto N, Okayama T, Ideno M, Mineno J, Uno K, Yoshida N, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Naito Y, Itoh Y, Yoshikawa T. Phase I clinical trial of fibronectin CH296-stimulated T cell therapy in patients with advanced cancer. *PloS One* 2014; 9: e83786.

著者プロフィール



石川 剛 Takeshi Ishikawa

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・講師
京都府立医科大学附属病院化学療法部

略 歴：1994年3月 京都府立医科大学医学部卒業
1994年5月 京都府立医科大学附属病院研修医第一内科
1996年4月 社会保険神戸中央病院内科医員
1998年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学
2002年4月 大阪労働衛生センター第一病院消化器内科
2003年7月 京都府立洛東病院医員, 京都府立医科大学消化器病態制御学
助手（併任）
2004年4月 松下記念病院消化器内科主任
2008年4月 国民健康保険新大江病院副院長
2009年4月 京都府立医科大学医学部消化器内科学／がん免疫細胞制御学
講座講師
2016年9月～現職

専門領域：消化器病学, がん薬物療法, がん免疫療法

- 主な業績：1. Doi T, Ishikawa T, Okayama T, et al. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep* 2017; 37(3): 1545-1554.
2. Ishikawa T, Yasuda T, Doi T, et al. The amino-acid-rich elemental diet Elental® preserves lean body mass during chemo- or chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Oncol Rep* 2016; 36(2): 1093-100.
3. Sakamoto N, Ishikawa T, Kokura S, et al. Phase I clinical trial of autologous NK cell therapy using novel expansion method in patients with advanced digestive cancer. *J Transl Med* 2015; 25; 13(1): 277.
4. Matsuyama T, Ishikawa T, Okayama T, et al. Tumor inoculation site affects the development of cancer cachexia and muscle wasting. *Int J Cancer* 2015; 37(11): 2558-65
5. Okayama T, Ishikawa T, Sugatani K, et al. Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin: Identifying the Risk Factors and Judging the Efficacy of a Desensitization Protocol. *Clin Ther* 2015; 37(6): 1259-69.
6. Ishikawa T, Adachi S, Okayama T, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 inhibition increases the antitumor activity of adoptive T-cell therapy when carried out with naïve rather than differentiated T cells. *Oncol Rep* 2015; 33(5): 2545-52.
7. Ishikawa T, Kokura S, Enoki T, et al. Phase I clinical trial of fibronectin CH296-stimulated T cell therapy in patients with advanced cancer. *PLoS One* 2014 Jan 31; 9(1): e83786.
8. Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, et al. Whole blood interferon- γ levels predict the therapeutic effects of adoptive T-cell therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2013; 133, 119-1126.
9. Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, et al. Phase II trial of combined regional hyperthermia and gemcitabine for locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia* 2012; 28(7): 597-604.
10. Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, et al. Relationship between circulating cytokine levels and physical or psychological functioning in patients with advanced cancer. *Clin Biochem* 2012 Feb; 45(3): 207-11.