

からだに優しいがん治療

樹状細胞ワクチン療法

がん治療は「免疫細胞療法の時代」へ

藤田成晴

銘煌CITクリニック 院長



「標準治療」のみが全てなのか

がんにおいては、手術・抗がん剤・放射線による標準治療が保険診療で受けられます。保険診療では患者さんの治療費は一部負担のみで安く抑えられます。例えば、筆者の叔父は一昨年に心臓の冠動脈バイパス手術を受けましたが、健康保険により高額療養費制度もあり、叔父の実際の支払額は大幅に減額されました。保険診療を受

けた患者さんは治療費の実態をほぼ理解しないまま退院されますが、実は冠動脈バイパス手術には300万円以上の実費がかかっているのです。日本の保険診療に慣れてしまうと、安いことが「当たり前」だと思いきみがちですが、実際には相当高額な治療費がかかっています、その重い負担を国民全体が高い保険料を払って必死に支えているのが現状です。

「エビデンス」です。「エビデンス」とは、大量の統計学的データに基づく有効性の証明です。例えば抗がん剤はまったく同じ薬を大量生産できるので、1万人分の治療データでも集められます。しかし細胞は患者さん一人ひとりで培養するため巨額の費用がかかり、1万人分のデータを出すことは容易なことではありません。細胞治療の統計学的データを出すのが困難なのはこのような背景があるので

す。それで、免疫細胞療法はなかなか保険適用にならず「エビデンスがない」から自由診療なのだ」と、頭ごなしにけなされます。日本では保険診療があまりに「当たり前」になりすぎて、それ以外の治療は考えることすらなくなっ

「樹状細胞とTリンパ球」

というものも実はあるのです。

筆者は慶應大学医学部を卒業

後、樹状細胞によるがん治療の臨床試験を行っていた東京大学医科学研究所附属病院（以下、「東大医科研病院」）の山下直秀教授（現東大名誉教授）の先端診療部に配属となりました。その後、博士課程で理化学研究所横浜キャンパス（以下、「理研横浜研」）免疫・アレルギー科学総合研究センターの樹状細胞機能研究チームの佐藤克明先生（現宮崎大教授）の下で、「樹状細胞のTリンパ球制御機能」の研究を行いました。その後も内科診療に従事しながら、東大医科研

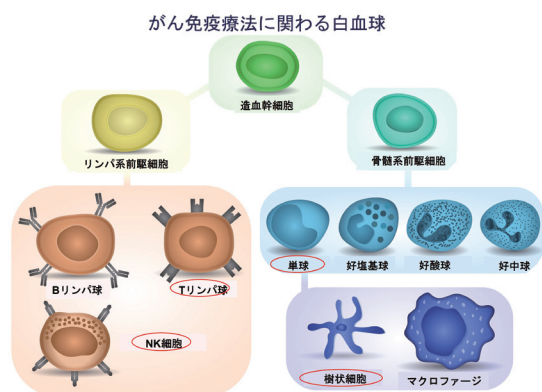


図1

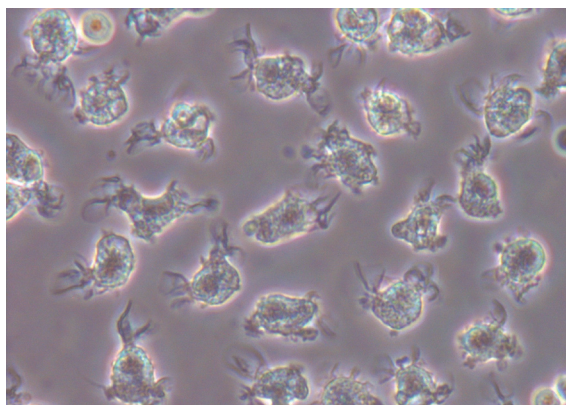


図2

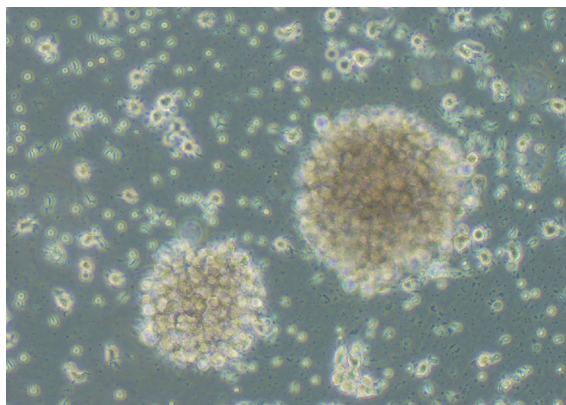


図3

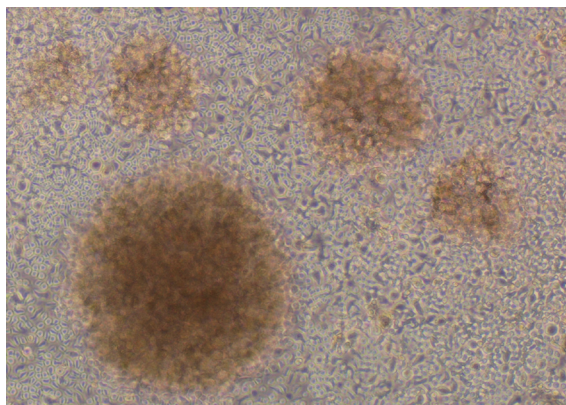


図4

病院で長山人三先生（現熊本大教授）の下で、「WT1特異的キラーTリンパ球の誘導」の研究を続けました。

私達の血液には、赤血球、白血球、血小板の3つの系統の血球が存在し、このうち免疫に関係するのは白血球です（図1）。白血球はさらに、「リンパ系」と「骨髄系」の2つに分けられます。がんの免疫で重要なのは、「リンパ系」では「Tリンパ球」と「NK（ナチュラルキラー）細胞」で、「骨髄系」では「樹状細胞」です。「樹状細胞」は「単球」という白血球がもとになり、これが分化してできてきます。

樹状細胞という白血球の名前は

あまり聞き慣れないかもしれませんが、1973年にRalph M. van Steenman 教授によって発見された白血球の一種で、この功績によりノーベル賞が授与されました⁽¹⁾。

1つ目の写真は、2006年に東大医科研病院で健常人から「アフレーシス」（後述）で採取した単球を、理研横浜研で佐藤克明先生のご指導の下、筆者が培養して得た樹状細胞の光学顕微鏡写真です（図2）。

樹状細胞は免疫系における「司令塔」と呼ばれ、免疫反応の中核を担う最も重要な白血球です。ご覧のように、白血球といっても木の枝のような突起がたくさん生え

ている不思議な形をしています。光学顕微鏡で見ると、樹状細胞はキラキラと綺麗に輝いて見えます。

2つ目の写真は、樹状細胞にTリンパ球をふりかけたときのものです（図3）。免疫の「司令塔」である樹状細胞は、「兵士」の役割を果たしているTリンパ球を活性化します。このように樹状細胞の周りにTリンパ球がどんどん集まってきて「クラスター」と呼ばれる塊を作っていきます。

3つ目の写真は樹状細胞にTリンパ球をふりかけてから数日たった後に撮影したものです（図4）。樹状細胞によって活性化されたTリンパ球は猛烈な勢いで分裂を

始めます。自身と同じ「クローン」を何千倍と増殖させていき、がんという「敵」を一気に攻撃していくのです。筆者は日々、この樹状細胞がTリンパ球を強烈に活性化させる能力をこの目で実際に見ながら研究生活を送っていたのです。

樹状細胞の持つ特殊能力

樹状細胞はまずがん細胞を貪食して消化（プロセッシング）し、がん細胞のタンパク質を粉々にした「ペプチド」というものを、体の中にあつてはならない悪い物の「目印」として自分の表面に出します。この「目印」は「抗原」と呼ばれ、自分の表面に「抗原」を出すことは「抗原提示」と呼ばれています。樹状細胞は「司令塔」として、Tリンパ球にがん細胞の「抗原」を教育します。がんの「目印」を教え込まれたTリンパ球は樹状細胞によって活性化されて大量に増殖し、「兵士」として全身を循環して、同じ「抗原」を持ったがん細胞を狙い撃ちにして殺傷します。免疫細胞は目が見えるわけではありませんが、その代わりに「抗原」を識別することでがん細胞を見つけ出し、正確に攻撃することができのです⁽²⁾。

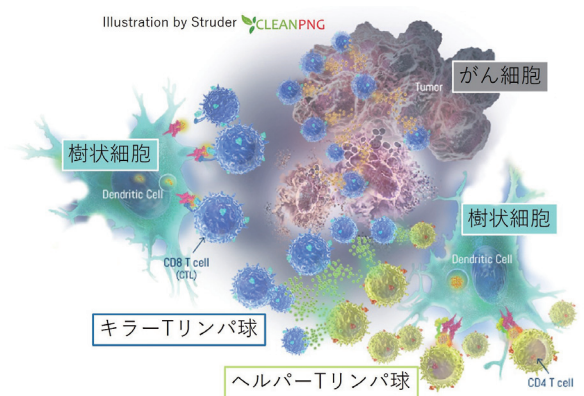


図5

樹状細胞はキラーTリンパ球とヘルパーTリンパ球を同時に活性化することができる

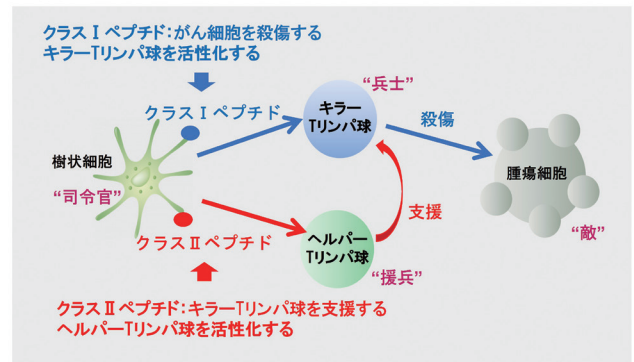


図6

胞は、白血球の中でも樹状細胞しかなく、樹状細胞は「最強の抗原提示細胞」と呼ばれています⁽³⁾。

樹状細胞とTリンパ球の臨床

筆者は2001年に東大医科研究病院で内科研修医だったときに、20代で亡くなる白血病患者さんを看取ったことで大変に悔しい思いをし、がん治療への思いはますます強くなっていました。その後、2015年にがんの樹状細胞ワクチン療法を自由診療で提供するセレンクリニック東京に就



図7

任しました。理研横浜研ではマウスの実験で樹状細胞の臨床効果を検証していましたが、今度はがんの治療のために実際に患者さんに樹状細胞を投与することとなり、これこそ筆者が長年夢見てきた「がんの新しい治療の開発」というライフワークだと直感しました。

免疫細胞治療に際しては、白血球の一種である単球は培養しても分裂して増えない性質があるため、血液を循環させながら単球を濃縮して大量に集める「アフゼーシス」という処置を1日だけお受けいただく必要があります^(図7)。

「アフゼーシス」で採取した大量の単球を培養して樹状細胞に分化させ、この樹状細胞にがんの「抗原」を処理して、樹状細胞1千万

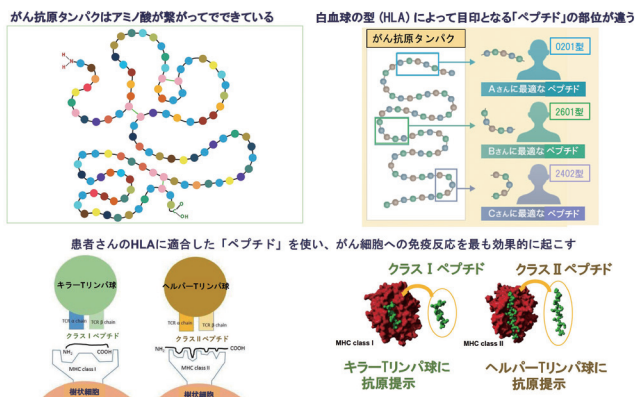


図 8

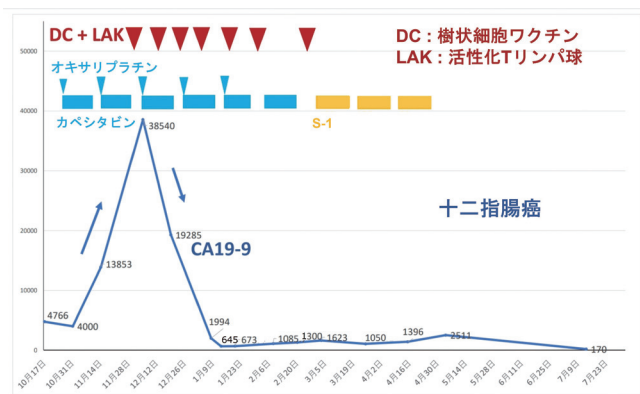


図 9

樹状細胞ワクチンによるWT1特異的キラーTリンパ球の誘導

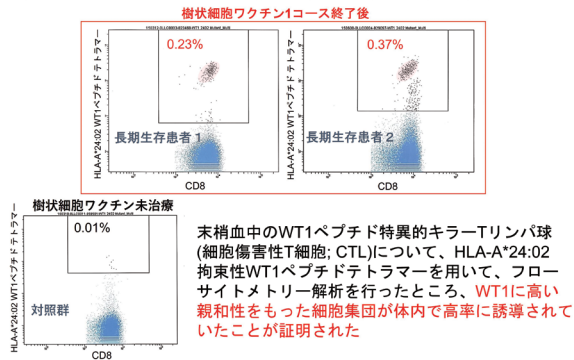


図 10

個で1本として液体窒素に凍結保存し、2〜3週間に1回程度の頻度で1本ずつ注射をしてゆきます。

がんの「抗原」としては、がんの種類により「WT1」、「MUC1」、「CEA」、「AFP」、「PSA」、「HER2」、「サバイビン」などの「ペプチド」を使い分け、患者さんの白血球型 (HLA) に適合したものを選択します (図8)。体に注射された大量の樹状細胞は、最強の「抗原提示」の能力で体の中のTリンパ球を活性化し、Tリンパ球ががんの「抗原」

をターゲットにして戦うのです。これは「ワクチン」の原理に他ならないため、この治療法は「樹状細胞ワクチン療法」と呼ばれています。

図9は当院で免疫細胞療法を受けたられた十二指腸がんの60代の香港人男性の経過です。患者さんは黄疸がみられて香港で十二指腸ステント・胆道ステント挿入の処置を受け、オキサリプラチンとカペシタビンによる抗がん剤治療を受けましたがまったく効果なく、CA19-9は3万8千台まで急激に上昇し、貧血も重度となり非常に厳しい状況に陥っていました。2

019年11月に来日され、当院で計7回の樹状細胞ワクチン投与と、さらに計7回の活性化Tリンパ球の併用投与も受けられたところ、CA19-9が急減し、CT画像上で十二指腸がんの腫瘍径が35mmから22mmまで縮小しました。貧血と黄疸も改善がみられ、CA19-9は170にまで減少し、免疫状態が改善して体調も良好となり、食事摂れるようになってほとんどお元気になられて香港に帰国されました。本症例では、抗がん剤治療がまったく無効だった患者さんに免疫療法を開始したところ著効したということが、臨床データによって明確に証明されたも

のです。

樹状細胞がT細胞の抗腫瘍免疫を増強しているエビデンス

2016年に都内の総合病院の外科の先生から、「抗がん剤の標準治療に樹状細胞ワクチン療法を併用した3名の消化器がんの患者さんが予想外に経過良好で長期生存者となっていて、学会で発表したいので免疫学的なデータをまとめてほしい」との依頼を受け、セレンクリニック東京の副院長であった筆者が、データ調査を担当しました⁽⁴⁾。このうち1名は白血球型 (HLA) が検査対象外の型でしたが、残る2名はA*24:02という型だったので検査データが残されていました。驚いたことに、2名ともWT1に特異的なキラーTリンパ球が体内で大量に増殖していたことが判明したのです (図10)。この図は「フローサイトメトリー」と呼ばれる検査で、「CD8」という目印を蛍光色素で染色して、一つ一つの点がキラーTリンパ球を表しています。さらに「テトラマー」と呼ばれる試薬を反応させると、上のほうに細胞の集団 (ポピュレーション) が

くつきりと分かれてみえますが、これがWT1に強く反応するキラーTリンパ球を示しています。

つまり、この長期生存されている患者さん2名は、体内にWT1を標的として攻撃できるキラーTリンパ球が大量に誘導されたということが証明されたのです。この結果は、免疫学的観点から見ると、「in vivo（生体内）」で樹状細胞ワクチンによってWT1特異的なキラーTリンパ球が誘導された」ということを意味しています。

樹状細胞ワクチンによって体内にがんの特異的なキラーTリンパ球を確実に誘導できたことが科学的に証明され、しかもその方々が長期生存者となれているという事実——ここまで確固とした「エビデンス」が得られていて、「民間療法」などの誹りを受けるいわれはまったくありません。我々は東大医研病院で臨床試験が行われた樹状細胞ワクチン療法の技術を受け継ぎ、更に発展させるべく、絶え間ない努力を自由診療の世界において続けているのです。

「コペルニクスの転回」で免疫細胞療法の時代へ

これまで日の目を見てこなかった

たがんの免疫療法ですが、本庶佑教授の抗PD-1抗体医薬「オプジーボ[®]」と、James Patrick Allison教授の抗CTLA-4抗体

医薬「ヤーボイ[®]」の、いわゆる「免疫チェックポイント阻害薬」の登場が世界に大きな衝撃を与えました。細胞を使った免疫療法に関しても、米国では既に2010年に、前立腺がん治療薬として世界初の免疫細胞製剤「プロベンジ[®]」が米国食品医薬品局（FDA）に承認されています⁽⁵⁾。本邦でもテラファーマ社が樹状細胞製剤の保険承認を目指して和歌山県立医大で進行臓器がんに対する樹状細胞ワクチン療法の二重盲検ランダム化比較試験を進めています。本庶佑教授はノーベル賞受賞講演で、「2030年頃にはがんの治療のほとんどを免疫療法が占めるようになり、がんはコントロール可能な慢性疾患となるだろう」と予測しておられました。

免疫療法は個体差が大きく、反応が良い方（レスポンドー）と悪い方（ノン・レスポンドー）に分かれてしまう問題があります。そこで、免疫療法の効きやすさを予測できる指標である「バイオマーカー」の開発が急務とされ、最近

では腸内細菌叢が注目されてきています。

また、がんの「抗原」に関しては遺伝子解析に基づく「ネオアンチゲン」などの次世代の技術の開発を、恩師である山下直秀名誉教授の下で進めており、今後さらに樹状細胞ワクチンの効力が高められていくと考えられます。

筆者は樹状細胞ワクチン療法で実際に長期生存を成し遂げ、がんを克服した、いわゆる「ロングサバイバー」の方を数々目の当たりにしてきました。他の誰かがやったランダム化比較試験の大量データの知識のみを「エビデンス」だと、あたかも自らが権威のごとく語ることだけが医者の仕事なのでしょうか？ 自分の目で実際に患者さんをつぶさに見て、カルテに残した臨床記録の中に新たな「エビデンス」を見出すこそこそ医者の真の務めなのではないのでしょうか？

「地球の周りを太陽が回っているのではなく、太陽の周りを地球が回っているのだ」

16世紀にNicolaus Copernicusは天動説を覆し、地動説を唱えました。先進的な学問は時にないがしろにされたりいわれのない非難

を受けたりします。しかし、もうすぐがん治療の世界においても「コペルニクスの転回」が起こることでしょう。

我が国は免疫学において特に優れた業績を収め、北里柴三郎をはじめとして利根川進などのノーベル賞受賞者も含む著名な研究者を多数輩出しており、「免疫学は日本のお家芸」であるとも言われています。日本の免疫学の発展に強い誇りを持ち、標準療法のみで諦めない患者さんと一緒に歩み、さらに効果のある複合免疫療法の開発とエビデンスの構築に寄与していきたいと考えています。

参考文献

- (1) Steinman RM, et al. Identification of a novel cell type... J Exp Med 1973; 137(5): 1142-1162.
- (2) Banchereau J, et al. Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol 2000; 18: 767-811.
- (3) Villadangos JA, et al. Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions... Nat Rev Immunol 2007; 7(7): 543-555.
- (4) 栗原直人ほか「進行再発癌に対する抗がん剤と癌ワクチン療法の併用4症例の検討」『第54回日本癌治療学会学術集会2016』WS47-4.
- (5) Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immunotherapy... N Engl J Med. 2010; 363(5): 411-422.