

がん治療の新たな地平を開いた本庶佑氏

# 多〜に挑戦!! がん免疫療法 不都合な真実



ノーベル賞で注目度アップ!

京都大の本庶佑特別教授のノーベル賞受賞を契機に、体に備わる免疫機能を利用してがんを制御する「オプジーボ」が注目されている。では、新たな治療法は本当に効くのか……。自身もがんを患った気鋭のジャーナリストが、がん免疫療法の光と影を明らかにしていく。



ジャーナリスト 森省歩

## オプジーボはホントに万能か?



小野薬品工業が製造・販売する「オプジーボ」

【注1】医学をはじめとする最先端研究の拠点。本庶氏は同研究院の副院長・特別教授などを務めるほか京都大学名誉教授でもある

【注2】がん細胞がキラーT細胞をはじめとする免疫細胞などにプレキをかける仕組みを阻害する。各種の新薬が開発されつつある

【注3】白血球のうちのリンパ球に分類される細胞傷害性T細胞。NK(ナチュラルキラー)細胞も同じ攻撃能力を持つとされている

【注4】2014年の悪性黒色腫に罹患し、肺癌、腎臓がん、膵臓がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸腺中皮腫で承認

今年10月1日、京都大高等研究院(注1)の本庶佑特別教授(76)がノーベル医学生理学賞を受賞した。これを機に、本庶教授が研究、開発した免疫チェックポイント阻害剤(注2)をはじめとして、がんの免疫療法全般に対する世の関心も飛躍的に高まっている。その本庶教授が発見したのは、キラーT細胞(注3)

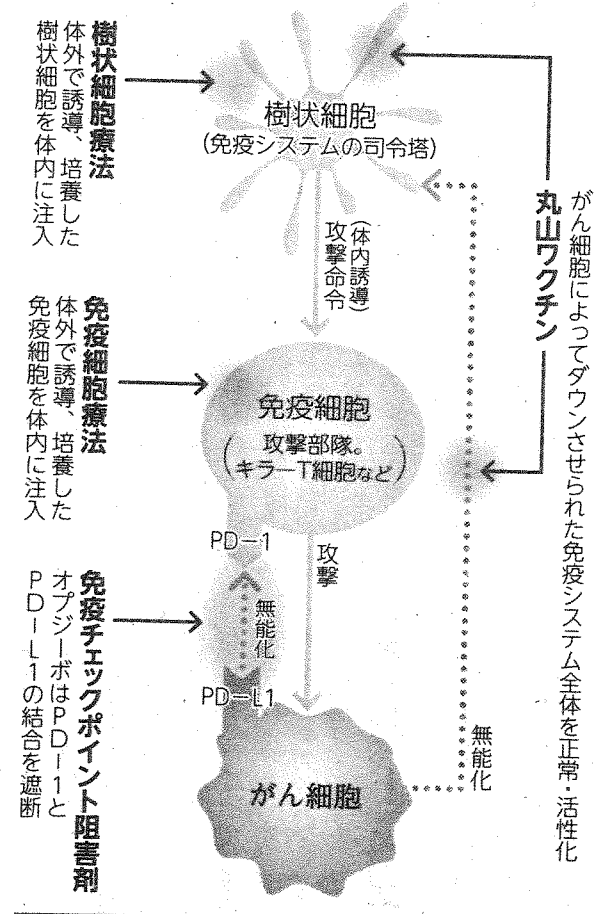
に代表される免疫細胞(攻撃部隊)の表面に発現している「PD-1」と呼ばれるチェックポイント分子、そして同様にがん細胞の表面に発現している「PD-L1」と呼ばれるチェックポイント分子だった。がん細胞はPD-L1を免疫細胞のPD-1に結合させることで、免疫細胞ががん細胞を攻撃する能力を

無力化してしまう。逆に言えば、PD-1とPD-L1の結合を薬剤で遮断してやれば、免疫細胞はがん細胞に対する攻撃能力を取り戻すかもしれない……。このような着想から開発されたのが免疫チェックポイント阻害剤であり、その代表格が本庶教授の創製したニボルマブ(商品名・オプジーボ)だった。

「今世紀中にがん死はなくなる可能性も」  
本庶教授自身が受賞後の記念講演などでこう自負するように、PD-1とPD-L1の発見、そしてオプジーボの創製はノーベル賞受賞に値する画期的な業績である。ただ、オプジーボについては、肺がんなど七つのがん種で保険適用が承認されているのに加え(注4)、受賞後はメディアも「夢の新薬」などと一斉に持ち上げたことから、最大の当事者である患者らもオプジーボが「万能薬」であるかのように受け止めているさきらいがある。

しかし、本当にそうなのか。がんの免疫療法は免疫チェックポイント阻害剤療法だけではない。実は、私も大腸がんを経験した当事者の一人として丸山ワクチン(注5)の投与を受けている。丸山ワクチンは今を遡ること74年前の1944年

### がん免疫療法のイメージ



丸山ワクチン  
がん細胞によってダウンさせられた免疫システム全体を正常・活性化

まず私が作成した上のイメージ図を見ていただきたい。この図は一般に知られている主な「がん免疫療法」が「ヒトの免疫システム」にどのように働きかけるのかを示したものである。本連載の第1回でなぜこれ

【注5】丸山千里博士が創製した厚生労働省認可の有償治療薬。現在、日本を含むアジア各国で最後の大規模臨床試験が行われている

を取り上げるのかと言えば、免疫療法の有効性や安全性に迫るには最初に全体を俯瞰していただく必要があると考えたからだ。

いずれの詳細も第2回以降の各論に譲るが、大前提となるのは、がん免疫の関係で見た場合、「ヒトの免疫システムには樹状細胞と呼ばれる免疫システムの司令塔が存在し、樹状細胞は体内に発生したがん細胞の特徴を提示して攻撃命令を出し、命令を受けたキラーT細胞などの免疫細胞ががん細胞に攻撃を仕掛ける」という点である。

実は、ヒトの体内では、がん細胞が間断なく誕生していると言われている。しかし、司令塔である樹状細胞ががん細胞の発生を察知、分析し、攻撃部隊である免疫細胞ががん細胞を次々と殺傷していくため、多くの場合、がん細胞が発生してもがんの発症には至らない

と考えられているのだ。

ところが、この免疫システムが時に突破されてしまうことがある。それががんの発症で、次に注目すべきは、がんを発症した場合、「がん細胞は攻撃部隊である免疫細胞の攻撃能力を無力化するとともに、司令塔である樹状細胞の命令能力まで無力化してしまう」という点である。その結果、がんにかかるのがん細胞に対するヒトの免疫システムは機能不全に陥り、発症したがん細胞は自由に増殖して最後は宿主の命まで奪うとされているのである。

これらの点は最新の免疫学研究によって明らかになってきた科学的事実だが、その上でイメージ図にある各免疫療法の作用メカニズムをあらためて眺めると、それぞれに特徴的な有効性と限界の両面が鮮やかに浮かび上がってくるのだ。具体的にみていこう。ま

ずは注目の免疫チェックポイント阻害剤だが、先ほど指摘したように、がん細胞は自身のPD-1に免疫細胞のPD-1を結合させることで免疫細胞の攻撃能力を無力化する。オプジーボはチェックポイントと呼

## オプジーボの有効性は限定的

ならば、オプジーボで免疫システムは甦るのか。そこで思い起こしていただきたいのが「がん細胞は免疫細胞の攻撃能力を無力化するとともに、樹状細胞の命令能力まで無力化してしまう」という最新の知見である。この知見に従えば、オプジーボががん細胞による免疫細胞の無能化を解消したとしても、依然として免疫システムの司令塔である樹状細胞は無能化されたままの状態に置かれており、司令塔がダウンしている状況下で免疫細胞が十全な攻

げられるPD-1とPD-1の結合部を遮断する、例えて言えばPD-1側にキヤップを被せてPD-1側との結合を阻害することで、免疫細胞に本来の攻撃能力を取り戻させることを狙った新薬である。

撃能力を発揮できるかは定かではないのである。つまり、ヒトの免疫システム全体から見た場合、メディアが「夢の新薬」としきりに持ち上げ、患者らが「がんの万能薬」と大きな期待を寄せるオプジーボの有効性には、原理的に一定の限界が存在するということだ。その有効性へのさらなる疑問については、その安全性に対する疑念も含めて、第2回以降で詳しくお伝えする予定だが、ここでは「オプジーボの有効性は限定的」ということを覚え

ておいていただきたい。では、免疫細胞療法についてはどうか。

典型的な免疫細胞療法の方法は、手術の際に取り出したがん細胞をリンパ球と混ぜ合わせるなどして刺激し、体外で誘導、培養した大量のキラーT細胞を患者の体内に注入するというものだ。体外でがんの特徴を覚え込ませたキラーT細胞を患者の体内に戻す療法ゆえ、研究者や臨床医の中には一定の効果が期待できるとする主張もあるが、免疫細胞療法の有効性には前述したオプジーボ以上に限界があるとされている。

というのも、がんの特徴を覚え込ませたキラーT細胞をいくら注入しても、がん細胞は免疫チェックポイントにおいてPD-1をPD-1に結合させ、キラーT細胞の攻撃能力を次から次へと無力化してしまうからである。しかも、オプ

ジーボと同様、免疫システム全体の司令塔にあたる樹状細胞は、がん細胞によってその命令能力が無力化されたままなのである。加えて、多くの免疫学者も次のように有効性への疑問を口にしているのだ。「体外で誘導、培養された

## がん細胞は樹状細胞も無能化

同様に、樹状細胞療法の有効性についても、少なからぬ免疫学の研究者から疑問の声が上がっている。

典型的な樹状細胞療法の方法もまた、体外で誘導、培養した樹状細胞を患者の体内に戻すというものだ。しかし、やはり前述したように、がん細胞は攻撃部隊であるキラーT細胞などの免疫細胞を無能化するだけでなく、免疫システム全体の司令塔として免疫細胞に攻撃命令を発する樹状細胞をも無能化してしまうのだ。

キラーT細胞を体内に戻しても、キラーT細胞はがん細胞への攻撃を開始しないことが、動物実験などでも確認されている。免疫細胞療法に臨床的な効果があるとしても、現時点での効果はきわめて小さいと考えるのが妥当である……」

である。そのため、多くの研究者らが口を揃えてこう指摘しているのだ。「体外でがんの特徴を覚え込ませた樹状細胞を体内に戻したとしても、注入された樹状細胞が体内でキラーT細胞を誘導できるかは不明だ。また、仮に体内でキラーT細胞を誘導できる能力を備えていたとしても、注入された樹状細胞もまた

がん細胞によって無能化されてしまうだろう。樹状細胞療法が臨床的な効果をなかなか上げられない本質的

な理由はここにある……」それでは、「免疫学研究の最先端を行く古くて新しい薬」との知見が示されつつある丸山ワクチンについてはどうか。実は、丸山ワクチンの実力が創薬からおよそ三四半世紀が経過した今になって見直されつつあるのは、丸山ワクチンが免疫システム全体に及ぼす特異的な作用が明らかになってきたからなのだ。

がん細胞は免疫システムの司令塔である樹状細胞を無能化し、キラーT細胞への攻撃命令を出せないようにする――。実は、最新の研究によって、このようながん細胞による樹状細胞の無能化は樹状細胞が「免疫抑制型」に変化させられた結果であることが、ほぼ解明されてきている。

傷能力を持つキラーT細胞を体内で次々と誘導することができるところが、がん細胞によって樹状細胞が無能化されると、すなわち免疫活性型から免疫抑制型に変化させられると、樹状細胞は殺傷能力を持つキラーT細胞を体内で誘導することができなくなる。

逆に言えば、がん細胞による樹状細胞の無能化にストップをかけることができれば、樹状細胞はキラーT細胞を誘導して攻撃を命じることができるようになるのだが、丸山ワクチンには免疫抑制型に変えられた樹状細胞を免疫活性型に戻す作用のあることが明らかになってきたのである。私自身も投与を受けているから鼻息で述べているのではなく、原理的に考えて丸山ワクチンは免疫システムの大本と、ひいてはその全体に対して作用するユニークな薬剤だったのである。

丸山ワクチンの作用メカニズムなどについては新たに回を設けてお伝えする予定だが、ひるがえってイメージ図に掲げた各種の免疫療法を見ると、免疫チェックポイント阻害療法も免疫細胞療法も樹状細胞療法も、免疫システムの一部を標的にした療法、ないしは、やや本質から外れた療法であることがわかる。

中でも、ノーベル賞受賞で脚光を浴びているオプジーボによる免疫チェックポイント阻害療法は、樹状細胞を「本源」とする免疫システム全体の仕組みから見れば、PD-1とPD-1の結合部をターゲットにした、言わば「末端の免疫療法」であることが理解されるはずである。その意味でもオプジーボの有効性は限定的であり、その実力に見合わぬ過大な期待は禁物なのである。(次号へ続く)