

Theme ● 免疫療法の新しい展開

# がん免疫療法の分類と現状

Classification and current status of cancer immunotherapy

玉田 耕治

Koji Tamada

山口大学大学院医学系研究科免疫学講座教授

## KEY WORDS

◆免疫チェックポイント阻害薬

*immune checkpoint inhibitor*

◆遺伝子改変T細胞療法

*gene-modified T cell therapy*

◆ネオアンチゲン

*neoantigen*

◆複合的がん免疫療法

*combined cancer immunotherapy*

## SUMMARY

がんに対する免疫療法の試みには100年以上の歴史があるが、長い間がんに対する標準治療として認められるレベルの臨床効果を示すことは困難であった。しかしながら、2010年代になり腫瘍反応性T細胞に対する免疫抑制の阻害を目的とした免疫チェックポイント阻害薬が開発されると、その優れた治療効果によりがん免疫療法の重要性が高く注目されるようになった。2017年現在、代表的な免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体は6種類(日本では5種類)のがんに対して承認されており、非小細胞肺がんの一部においては、化学療法薬や分子標的薬よりも先に投与を推奨される

第1選択薬として認められている。また、次世代のがん免疫療法として、抗PD-1抗体以外の免疫チェックポイント阻害薬、制御性T細胞(Treg)や骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)などの抑制性免疫細胞の除去や機能阻害を旨とした治療法、遺伝子改変を加えたリンパ球を利用した免疫細胞療法、がん免疫療法同士あるいはがん免疫療法と化学療法などの組み合わせによる複合的がん免疫療法の開発など、多くの治療法の開発が世界中で積極的に進められている。本稿では、がん免疫療法の歴史や基本となる概念を紹介し、現在注目されているがん免疫療法について論述する。

Although immunotherapeutic approaches to treat cancer have been investigated for more than 100 years, an overwhelming majority of these therapies do not demonstrate clinical efficacy superior to conventional treatment modalities. In the 2010s, however, immune checkpoint inhibitors to attenuate the immunosuppressive mechanisms of anti-tumor T cell responses have been developed and validated for potent anti-tumor efficacy in cancer patients, inducing much attention as a novel therapeutic strategy. As of 2017, anti-PD-1 Abs, which are representative of therapies that target the immune checkpoint blockade, have been approved in 6 types (5 types in Japan) of cancer and have been recommended as 1st line therapy for subsets of non-small-cell lung cancer patients. In addition, various novel approaches, including immune checkpoint inhibitors other than anti-PD-1 Abs, reagents targeting immunoinhibitory cells such as regulatory T cells (Treg) and myeloid-derived suppressor cells (MDSC), cellular therapies utilizing gene-modified T cells, and combinations of these therapies or combinations of these therapies with chemotherapies, are actively being investigated. In this manuscript, we introduce the history and basic concepts of cancer immunotherapy, and discuss cutting-edge approaches in this actively developing field.

## がん免疫療法の歴史

がん免疫療法の歴史は、1891年に米国の外科医であるWilliam B. Coleyが化膿レンサ球菌をがん患者に投与したことから始まったとされる。この試みは、化膿レンサ球菌の感染症である丹毒に罹患したがん患者において腫瘍の退縮を認めたという現象に基づいており、その後Coleyは加熱した死菌の混合物によるコーリートキシンを開発し、多くのがん患者に投与した<sup>1)</sup>。現在の免疫学の概念に基づくと、この治療法はToll様受容

体(Toll-like receptor ; TLR)などのパターン認識受容体(pattern recognition receptor ; PRR)を介した自然免疫の活性化による治療戦略と考えられる。コーリートキシンは一定の治療効果を示したとされるが、その後の放射線療法や外科療法、化学療法 of 著しい開発と普及のなかでがん治療法の主流となることはなかった。

しかしながら、腫瘍免疫学の研究・開発の試みはその後多くの研究者により引き継がれ、徐々に学問的基礎が築かれるようになった。1950年代にBurnetらは、生体内におけるが

ん細胞の発生を免疫システムが監視しており、腫瘍に対する免疫応答がその発生を抑制している、という概念を提唱した<sup>2)</sup>。このがん免疫監視機構の存在や機能についてはその後の反論を含め多くの議論がなされたが、最終的には2001年にSchreiberらによってその実在を示す科学的論文が報告された<sup>3)</sup>。また一方で、1991年にBoonらが細胞傷害性Tリンパ球(cytotoxic T-lymphocyte ; CTL)の認識するがん細胞由来のペプチドを同定し、免疫システムによる腫瘍反応性を分子レベルにおいて証明し