

# 遺伝子改変 T 細胞を用いた免疫

Immunotherapy utilizing gene-modified T cells

池田 裕明

Hiroaki Ikeda

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍医学分野教授

## SUMMARY

近年、免疫チェックポイント阻害療法がさまざまな治療抵抗性がんの治療法として臨床に導入されはじめ、長年にわたるがん免疫療法の研究がついにがん患者の治療に役立つ歴史的な瞬間をわれわれは目にしつつある。しかし、多くのがん種で有効性は10~40%程度と、現在の免疫チェックポイント阻害療法も決して万能ではない。体内にすでにがん反応性のT細胞が誘導されている場合に、そのT細胞の腫瘍攻撃を阻害する因子を取り除くことが免疫チェックポ

イント阻害療法の本質であると考えられており、体内にがん反応性T細胞がうまく誘導されていない患者では免疫チェックポイント阻害療法の有効性は期待されにくい。そこで、がん反応性の免疫細胞を体外で大量に調製して輸注する遺伝子改変T細胞療法は、免疫チェックポイント阻害療法抵抗性がん患者の治療法の1つとして大きく期待される。本稿では、がんに対する遺伝子改変T細胞療法開発の現状を概観し、今後の課題と進むべき方向性について考察する。

Immune checkpoint inhibitors exhibit efficacy in the treatment of patients with various types of progressive/relapsed cancers. However, the efficacy remains at around 10-40% of patients in most types of cancers, suggesting that the development of new therapies for patients who are resistant to these therapies is necessary. Immune checkpoint inhibitors are expected to be effective when patients possess naturally occurring tumor-reactive T cells. Therefore, the adoptive cell therapy utilizing gene-modified T cells with tumor-reacting capacity is a promising therapy for patients who have not generated tumor-reactive T cells and who are thus resistant to immune checkpoint inhibitors. This review outlines the recent development of cancer immunotherapies utilizing gene-modified T cells and discusses the issues that should be improved in the near future.

## KEY WORDS

- ◆ TCR-T 細胞療法  
TCR-T cell therapy
- ◆ CAR-T 細胞療法  
CAR-T cell therapy
- ◆ ネオアンチゲン  
neoantigen
- ◆ 非自己細胞  
allogeneic cells

## はじめに

免疫チェックポイント阻害療法が近年多くの治療抵抗性のがん種に有効性を示し、既存の抗がん剤に対して1次治療での優位性も示されはじめるなど、がん治療の体系を大きく変化させるほどのインパクトを示しつつある。しかしながら、センセーショナルな成功をおさめつつある免疫チェックポイント阻害療法ではあるが決して万能ではない。現在の抗programmed death-1 (PD-1) / PD-1 ligand (PD-L) 1抗体や抗細胞傷害性Tリンパ球抗原 (cytotoxic T-lymphocyte antigen ; CTLA)-4抗体による治療の有効性は多くのがん種で10~40%程度であり、免疫チェックポイント阻害療法抵抗性がんの治療法の開発が喫緊の課題である。

われわれが臨床的に目にするがんは、何らかの機序により免疫による監視機構<sup>1)</sup>を逃れて発生/成長してきたがんであると考えられる。がんに対する免疫応答が有効に機能するためには複数の免疫応答ステップが誘起され円滑に進ん

でいく必要がある<sup>2)</sup>。すなわち、①がん細胞からの抗原の放出、②抗原を取り込んだ抗原提示細胞によるがん抗原の提示、③抗原提示細胞とT細胞の会合によるT細胞誘導と活性化、④T細胞の腫瘍への到達、⑤T細胞の腫瘍内への浸潤、⑥T細胞による腫瘍の認識、⑦腫瘍細胞の傷害などの多くのステップが滞りなく進行することが必要であり、どのステップに問題があってもがんは免疫による監視機構を逃れてしまうであろう。

体内にすでにがん反応性のT細胞が誘導されているが、そのT細胞による腫瘍の認識と破壊のステップに問題がある場合に、そのT細胞の腫瘍攻撃を阻害する因子を取り除くことが免疫チェックポイント阻害療法の本質であると考えられている。すなわち、より前のステップに問題があり、がん特異的なT細胞の体内誘導がうまく起こっていないがん患者では免疫チェックポイント阻害療法が効かない可能性が高い。したがって、がん特異的なT細胞を体外で人為的に大量に作製して患者に輸注する細胞療法は、免疫チェックポイント阻害療法抵抗性のがんに有効である可能性が高