

# 日本における免疫療法の科学的な開発に向けて

河上 裕 Yutaka Kawakami 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門

URL: <http://www.med.keio.ac.jp/admedres/index-jp.html>

免疫学の進歩にもかかわらず免疫病態が明らかな疾患は少ない。免疫応答にかかわる役者が揃ってきたので、この機会にさまざまな病気を解明して新しい治療法を是非開発したいものである。私たちは自己免疫や移植の研究もしているが、それに比べて癌免疫の意義には疑問が多い。癌は長年かけて増大しており、免疫では手に負えない細胞集団である可能性がある。しかし、私が入り組んできたメラノーマでは、癌細胞に対する免疫応答が検出でき、免疫学的排除が可能な患者が多数存在する。そこでわれわれは標的メラノーマ抗原を同定してきたが、同様な分子は他の癌種にも発現提示されているはずで、それに対する免疫誘導が可能かどうかが問題になる。

免疫療法の開発においては、自己癌細胞に対する免疫応答証明、癌抗原同定、腫瘍エスケープ機構解明、

免疫制御法開発、などの課題をすべて解決していく必要がある。抗原同定を必要としない免疫療法を試して効果が認められた例を解析していくのも一つの方法であるが、われわれは主に、抗原を同定して、それに対する免疫反応を指標として免疫療法を開発していく方法を行っている。両者は並行して進められるべきであるが、科学的な免疫療法開発においては、抗腫瘍免疫応答の解明、免疫効果の科学的評価、抗原の形状、投与量・場所・タイミングなどのコントロール、宿命的に免疫原性の低い癌抗原の免疫原性改良などの点で、抗原同定は避けられない課題と考えている。最近開発された抗原特異的T細胞を描出できるHLAテトラマー技術は、癌抗原ペプチド同定の意義を一層、増したと思う。

臨床試験を通じて患者生体で起こる免疫応答を解析して、問題点を明らかにしながら、次の研究を展開していく必要がある。自分が単離した癌抗原を用いて、1年後にはさまざまな免疫法の臨床試験が行われ、その解析結果のフィードバックを受けて、さらなる研究を進めることが可能であった米国NCIの体制の中で10年間過ごしてきた経験から、日本では基礎研究の成果を臨床応用するtrans-lational studyのための基盤を整備する必要があると感じる。例えば、国の臨床試験ガイドライン設定、適切な審査による国からの臨床試験用資金、臨床試験用分子を生産できるGMP施設の整備など、日本に欠けているものである。その根幹には、新たな問題に素早く対処する体制の欠除がある。ガイドラインなどは必要になれば、さっさと決めて実行し、もしも不備があればすぐ

に改訂していけばよい。NCIでの私のボスであったRosenberg博士は、培養免疫細胞投与、遺伝子治療、ペプチド治療など、今までに経験のない臨床試験の申請においては、FDAの審査員らと、どのように進めていくべきか、頻りに相談、交渉していた。その結果は公式ガイドラインとして発表されている。これらのことは日本でもできるはずである。米国では、リスクの高い臨床試験にも、国からの臨床試験用資金に加えてベンチャー企業などから資金が集まっていたが、日本の企業は体制上難しい。その分、意義のある臨床試験を国はサポートするべきだと思う。臨床試験計画の科学的、倫理的な評価は、第一線の研究者を含めた有識者により審査される必要があるが、その際ガイドラインが必要である。研究のために患者さんから検体をいただかなければならないが、倫理委員会やinformed consentは当然として、日本では医療に対する市民の信頼を回復して、いつかは自分のためにもなるという臨床試験の重要性を知ってもらいvolunteer意識を高めていく必要がある。また、日本の小さな研究室で何もかもすることは無理なので基礎と臨床が共同で研究を進めていく必要があるが、他施設間の検体のやりとりや緊密な議論は簡単ではない。残念ながら、癌の免疫療法の臨床試験解析では、現在、日本から発信できることはほとんどないが、このような問題を解決して世界に対抗していきたいものである。

臨床試験の解析においては、一例一例、特に腫瘍退縮が認められた腫瘍局所を詳細に解析することが重要である。一人の患者から構築したシステムで普遍的な発見がなされて大きな展開をみせる例がある。また、癌といっても遺伝子異常は異なり、患者のHLAタイプや免疫応答能と合わせて、個々の患者によって免疫原性は当然異なる。究極的には、さまざまなレベルでのオーダーメイド治療、それを決定するための方法が必要である。難治癌であるメラノーマでも、現在、免疫療法により10%の患者を治癒に近くまでなおすことができるが、その10%を予測するよい方法はまだない。癌抗原・MHC発現、患者の免疫応答能、腫瘍エスケープ機構などの検討により、少しでも効果の期待できる患者を選択できることを期待したい。

以上、免疫療法開発において日頃感じていることをとりとめもなく述べましたが、皆で努力して少しずつ改善していきたいものです。