

解 説

複合的がん免疫療法の開発を目指して

珠玖 洋¹⁾

¹⁾三重大学複合的がん免疫療法リサーチセンターセンター長

古川先生、ありがとうございました。

過剰で過大な御紹介をいただきまして恐縮しています。

言われたように、古川先生はここの大学に昨年来られてまだ新しいんですが、実は、私と古川先生は多分 40 年ぐらい顔見知りでもあり、しかも、かなり長い間は本当に同じ研究室で仕事を進めたこともあります。そういう古川先生に紹介していただいて、今のようなお言葉をいただくのは非常に恐縮しております。

実は私、ずっと育ったのが中央線沿線の恵那というところでして。そういう意味では名古屋へ来るたびにこの大学を遠景で見ていたんですが、来させていただいたのは今日が初めてです。もちろんその間に、ずっとこの大学そのものが発展して変わっていったということはいろんな意味で知っていたんですが、すばらしいキャンパスで。ここで勉強していらっしゃる学生さんというのは、ここまでたどり着くのになんと距離があるかもしれないけれども、たどり着けばすばらしいところだなという感じがいたしております。また、今日こういうところでお話をさせていただいて、本当にありがたいことだと思っています。

紹介にもありましたが私ももとはといえば、古川先生もそうですけれども、実は内科の医者として出発しました。もともとの専門は血液の、とりわけ白血病——血液のがんの典型的なものです。そういうことを一番、患者さんを診療するという内科の生活から出発しました。そういう中で当時というか、今からもうまさに 40 数年前ですが、そこでの内科で行われているがんの治療法は、基本的には薬を使っているいわゆる抗がん剤、化学療法だったんですが、当時の、ある意味では薬そ

のものの未熟さということもあって、この延長だけでずっと患者さんを診ていっても、実際には、患者さんが一時的によくなられても結果的には半年もたつと病気が再発してしまって、一旦再発しますとなかなか治療をきちっとすることができないということの、ある意味では連続でした。もう少し違ったアプローチがないかということ、を少々分不相応にも考えまして、結果的には私は免疫ということにすごく関心を持ち、御紹介していただいたように、ニューヨークのがんの研究所に留学して、ある意味ではいろんな研究ということ、あるいはがんの免疫についての研究ということに触れる機会がありました。

それ以来、御紹介ありましたように長崎大学では免疫だとか腫瘍医学というがんに関する研究の基礎的な研究をやり、まさにそれも古川先生とも一緒にやったんですが、それからまた内科にある意味では戻ってきて、白血病だけではなく、いろんながんの患者さんの診療を続ける中で、何とかがんに対する有効な治療法を開発したいと考えてその努力を、振り返ってみますと今から 20 年以上ぐらい前から続けています。

今日はそういう、自分がある意味ではもがくことも含めて努力していることについて少し御紹介いたしますが、自分のものがきとは別に、実はこの分野が今すごく発展してきました、がんの治療法の一つとしてがんの免疫療法というものが期待されているという、そういうことの世の中の動きもあわせてお話しさせていただきたいと思います。

「Science」という雑誌は御存じだと思います。もちろん、さまざまな自然科学の研究での非常にすばらしい国際的な一流誌であり、その年に最も

科学にインパクトを与えたものを幾つか取り出しています。そこに、2013 年にがんの免疫療法というものが取り上げられたんです。非常に異例のことです。というのは皆さんも御存じのように、**Science** というのは最も先端的な自然科学、基礎的な研究のシンボリックな雑誌です。そこに臨床的なことの成果をベースとして載せられた。そこで2つのがんの免疫療法というのがすばらしい成果を上げているということが載せられました。2013 年ですから割と最近です。

ところが、それに引き続いて 2014 年にも 2015 年にも、**Science** と並んで皆さん御存じの「**nature**」という雑誌にもそれが取り上げられるということで、その取り上げられ方の中でこの分野の発展の、ある意味での、いい意味での異様さというのを少し感じていただけるかもしれません。

そして今がんの治療というのは、もちろんよく御存じのように、がんが限局していれば手術でとります。あるいは限局していれば少々難しくても放射線でそれを焼き殺します。広がってしまったら、いろんな意味での、抗がん剤も含めた薬での治療をやります。そのほかにはホルモン剤だとかいろんな名前のついた治療法がありますが、そういう中で、免疫療法というのが新たに加わるというのは間違いないだろうというふうに今思われています。しかも、これほど広がったのはたった3年ぐらいのことです。本当に最近のことなんです。そしてそれも今続いています。

今日お話しするのは、4つ挙げさせていただきました。まず1つに、がんの治療法になぜ免疫がということについて簡単にお話しさせていただきます。次に、免疫を武器としてがんの治療をしようとするわけですが、そのときに免疫を武器にするときの武器の使い方があります。すなわち、どちらかというと2番目に挙げてあるのは3番目に挙げているのとは違ったアプローチでがんの治療を免疫的に試みるということですが、それらについて紹介させていただきます。そして、今

後の方法について。平たく言えばいろんなアプローチでの治療法が試みられているんですが、事によると、未来はそれらをあわせたもの、あわせた形でもって、より有効なものにするという流れになるんだろうと考えられています。

なぜ免疫だと。免疫というのは、皆さんが免疫学というのをどういうふうにして聞いて、あるいは学んでおられるかということは、お一人お一人ばらばらだというふうには思います。

免疫というのは言葉として御存じかもしれませんが、特異性というのがあるんです。いろんなものを見極めることがある。どういうふうに見極めるかというと、簡単に言うと、免疫というのは白血球の幾つかの種類である。中心にはリンパ球という白血球、これが免疫の主役をしています。この免疫の主役をしているリンパ球は、一つ一つ、ある意味で自分が反応する相手というのを、後で少しお話ししますが、レセプターを持っていて何に反応するかということがみんな決められているんです。おおむねです。

ですから、がんで考えると、がんに反応するものと正常な、がん以外の細胞に反応するものとがみんな役割が違っていて、そして結果的にはがんをきちっと正常な細胞から見分けることができる。これはすばらしいことです。といいますのは、手術は別として、いろんな抗がん剤や放射線、一般的にがんとかんじやないところを見分けることは非常に難しいんです。だからこそ、がんの治療というのはいろいろ副作用が出てきて患者さんが苦しまれるというのが伝説的になっているところです。免疫はがん細胞を正常な細胞から見分けることができる。これは特異性といいます。

次に、もう一つ免疫の持っている大きな特徴は、免疫は、体の中に10の12乗個、約1兆個のリンパ球が体の中にぐるぐる回っている系統的なシステムです。その免疫というシステムは、がんを見つけるだけじゃなくてがんを殺すことができる。殺しちゃうんです。

我々の体の中にはいろんな系統的な装置が備

わっています。例えば、循環器系、それから神経系、ホルモン系、みんな体中をいろんな形で分担しながら、体が健康にいくように守っています。しかも免疫系だけは、相手を見たら、実はがんだけではなくて、もっと単純には、感染症になったときに感染症になってしまった正常じゃない細胞を見つけたら、それをやっぱり壊すことができる。免疫系だけは、体の中で、古い言葉で言えば007の殺しのライセンスを持っている。これが唯一免疫系の特徴なんです。免疫系は必要においては殺すことができます。ほかは一切できません。

3つ目に、麻疹や、まさにインフルエンザやおたふく風邪だとか、いろんな、やっておられる経験も含めて、免疫というのはワクチンをします。ワクチンは何をしているかという、免疫が反応する相手、これを抗原といいます、それを投与するんです。そして、免疫を担当しているリンパ球にそれを記憶させておく。一旦記憶したリンパ球はそれを長く維持することができます。

となりますと、免疫のシステムというのは、ナンバー1、がん細胞と正常な細胞を見極めることができる。ナンバー2、見つけたがん細胞を壊すことができる。ナンバー3、しかもその活性を長く維持することができます。となると、すばらしいがんの治療薬になるんじゃないかということが当然期待されるわけです。そのための努力は、実はもう100年以上やられてきました。そしてそれが、まさに最近の数年間に現実的なものになりつつあります。

これは、丸いのがリンパ球です。下にぺらっとしているのががん細胞です。こういうふうにはリンパ球はある意味ではがん細胞に食らいついている。本当は食らいつきませんけれども、がん細胞を見つけて反応する。こういうことが体の中で実際に起こっているんです。

長らくの研究の中で、4つに分かれています、aから見ていってください。実は一つの仮説としては、体の中ではがんというのはいつもできているんじゃないかという仮説があります。ある程度

本当らしいです。というのは、がん細胞というのは正常な細胞から出てきたものと皆さんよく御存じで、具体的に何で出てくるかという、もとの正常な細胞が持っているいろんな遺伝子が質的に量的に変化してしまって、そういうものが蓄積するとがんが出てきてしまう。可能性だけで計算しますと、がん細胞ができる確率はすごく高いんです。ところが、実際にがんになる人は、このごろは計算上はかなり多くなっているんですが、それほどではない。もっともっと若いころからがんになるだろうと思われるんですが、決してそうではない。なぜかという、そういうふうにしてぼこっとがんになった細胞、あるいはがんになりそうな細胞を免疫系が抑えてしまう。そういうことを考えて、随分と長い間研究されてきました。どうも本当らしい。

細かくて見にくいんですが、aから見てまいりましょう。平たく白くなっているのが正常な細胞で、青いのががん細胞です。ああいうふうにはがん細胞がぼこぼこぼこっと出てくるんですが、その周りをいろんなリンパ球が取り囲んでいます。こういうふうにはできたばかりのほやほやのがん細胞を主に壊しているようなリンパ球もあります。それが、bへまいりますと、壊した結果として、がんが壊れてしまってがん細胞が持っているいろんなたんぱく質が周りにまき散らされます。実はこのたんぱく質がすごく大切で、とりわけ、がんだけが持っているたんぱく質をがんの抗原と言うことができます。それが取り込まれて、そしてcへまいります。そういう抗原を取り込んだ細胞が、体の中のリンパ節という場所があります。いろんな、体中に散らばっています。聞いたことがあると思いますが、要するにリンパ球がたくさんはびこっているところです。そこにそれが運ばれていって、そして最後のdに描いてあるように、そういう抗原でもって活性化されたリンパ球ががんのところに出ていって壊してしまう。だから青が全部なくなる。こうなります。

見てきたような絵で、ここまで本当かどうかま

だわからないところもたくさんあります。少なくとも 2000 年代に入って似たようなことはある程度起こっているんだろうというふうに、多くの科学者たちが賛同しています。

この絵はそれを違った角度で描いたものですが、一番下にがんがあります。どんと大きく、腫瘍局所というのがんです。一生懸命この絵を見詰めて、何が何だろうと解釈しようという努力はされないほうがいいです。ややこしいですし、この絵が本当かどうかはまだわからないところがあります。

だけでも、がんがあって、どうも体の中のいろんなリンパ球等が最終的にはがんに対していろいろ反応する。そのときの反応するリンパ球もいろんな種類があります。免疫というのは非常に複雑な機構になっていまして、反応が複雑に、いろんな細胞を巻き込んで、あるいは細胞が出すいろんな分子、例えばサイトカインという分子があるんですが、そういうのを出すだとか、あるいは免疫細胞の中でもいろんな分子が働いて、そして全体像が保たれています。もちろん関心を持ったらぜひ勉強してみてください。

ところで、さっき言いました、がんがいろんな意味で壊されていく。壊されるとがんのたんぱく質が出てきて、そのたんぱく質をリンパ節の中でとってしまって、それをうまく処理して、この処理の仕方を後でまた少しお話ししますが、いろんなリンパ球の動機づけをします。すなわち何をするかというと、そのたんぱく質を分解してリンパ球が反応しやすいような形に変えてしまう。そうしますと、リンパ球は活性化されているような働きをし始めます。

このごちゃごちゃした回路は非常に複雑です。いろんな回路についてはまた議論もたくさんあります。ただその中で、ここを見てください。実はがんのところに行って、がんを見つけて、がんを最終的には壊してしまうという中心になっている細胞がキラーT細胞という細胞。キラーT細胞というのがちゃんとした学名なんです。読んで

字のごとくキラーですから殺すんです。そういうT細胞が一番重要であろうということが大体 80 年代ころからわかってきました。

ですから、世の中はがんの免疫療法をつくろうと思ったら何をするかというと、最終的には、がんのところへ出かけていってがんを見つけて壊すというキラーT細胞を体の中でどれだけ増やしてやるか、そういうことをすればいいということを考えて、いろんな研究者たちが努力してきました。

同様の絵で実際にはさっき言いました、がんから来るたんぱく質が処理されて、そしてそれが、この上にあります、これリンパ球です。これキラーT細胞です。これがそのたんぱく質を認識しやすいような形に変えてしまって提示をされます。そうするとキラーT細胞がそれを受け取ります。実はそのときに一番大切なものは、先ほどの阪井先生のお話にもありましたプロテアソームです。たんぱく質を分解してT細胞が認識しやすいように変えてしまう。そういう意味では、プロテアソームというのは免疫系にとって最も根幹的な役割を果たしている分子です。

で、こういう全体像がわかる中で、さっきも言いましたように、最終的には、がんに対して反応するリンパ球、Tリンパ球、キラーT細胞をいかに増やすかということが、がんの免疫的な治療法の大きな努力だという話をしました。そのとおりです。そのときに一生懸命科学者たちがやっている努力の形に2つありまして、1つは、何とかしてキラーT細胞をどんどんとたくさん増やしてやって、すなわち、がんを攻める側のリンパ球を手懐けてやろうというアプローチです。

ここに書いてありますように、さっき言いましたがんのたんぱく質の抗原等を投与してリンパ球を元気にしてやるという試み、これをがんのワクチンという言い方をします。ワクチンというのは、インフルエンザやあるいはおたふく風邪と同じことです。だから、がんの抗原を投与するというのですが、もう1つは後で簡単にお話ししま

すが、いやいやそんなまどろっこしいことはやっていられないと。それで、がん反応する T 細胞をたくさんつくってやればいいんでしょう、体の外でつくりましょう、体の外でつくった T 細胞をどーんと入れてやればそれが働いてくれるだろうという、もうちょっと素朴なやり方。

もう 1 つあるのは、後でもう一回お話ししますが、がんを守る免疫抑制の解除っていうのが大切だということがわかりました。なぜかという、もう一回戻ります。こういうふう、これ、がんがあつてがん反応するキラー T 細胞というのがどんどん体の中に増えてきます。そうすると、うまくいったらこのキラー T 細胞ががんのところへ行つてがんを壊してしまいます。そうなればめでたしめでたしです。ところがどっこい、がんの周りにはこのキラー T 細胞がうまく働かないようにする、ある意味では守りをつくっているということがこの 10 数年にどんどんと明らかになってきました。ですから、キラー T 細胞がせっかく出かけたところでそれを寄せつけない。簡単に言えば、お城があつてお城の周りに堀をつくっているようなものです。要するに、そのお城を攻め込む兵士たちがいっぱいやってきても結局はお堀でもってそれを防がれてしまう。だったら、そのお堀を埋めるかなんかして、がんを守るというこの免疫抑制を解除すればいいということが考えられます。

それをさらっと整理しますと、がんから来る抗原を T 細胞がある意味では認識しやすいような形で、利用しやすいような形に変えてしまつてそれを提示するというワクチンという方法、そしていろんな T 細胞を動かしてやります。最終的にがんのところへ行つて働くのは、先ほども言ったキラー T 細胞ですから、もうちょっとストレートに、このキラー T 細胞をたくさんつくつてやつて、それを体の中へ入れればいいという方法。もう一つは、がんの周りに免疫が働いているということを妨げてしまうような要素があるから、そこを何とか解除してやればいい。大体この 3 つく

らいに分かれます。

実は、こういう努力は 100 年間くらい続けられてきた。もうちょっと正確に言うと約 30 年以上続けられてきましたが、その中で目覚ましい成果をつい最近出し始めたのが、このお堀を埋めるといふ、要するに攻めるほうを強めるのではなくて、何とかがんの守りを弱めてしまうことのほうが効果があるということがわかってきました。

免疫チェックポイントという言葉 皆さんが今この場で記憶されようがされまいが、それはどちらでもいいのですが、免疫チェックポイントという言葉がありますから紹介はしておきます。

どんなものかといいますと、こちらが T 細胞というリンパ球です。そして、こっちががんです。リンパ球というのはさっきも言いましたように、レセプターをもっているいろんな抗原を認識します。リンパ球は当然、抗原を見てレセプターでそれをキャッチしますと、活性化されます。活性化されて元気よくなる。元気よくなってそして相手方の標的細胞のところへ行つてそれを壊してしまふとします。ところが、そんなことが体の中でいつも起こっていたら、体の中は興奮したリンパ球ばかりになってしまう。それで何をやっているかという、体の中ではそのリンパ球の興奮を少々抑えるような機構がもともと備わっているんです。T リンパ球というのは興奮するところと興奮を抑えるところのバランスがうまくとれている。

そのことは一般的にはいいんだけど、実はがんを標的として考えてみると、せっかくがんを見つけて、そしてキラー T 細胞がさあ興奮して壊そうと思ったときにバランスがとられちゃつたら、それを壊すという気力がなえてしまうということがどうも体の中に起こっているらしい。しかも、T 細胞をなえさせてしまうようなトリガーががんのほうを持っているということが明らかになってきました。言葉でいうと、PD-1 という T 細胞の分子とがん細胞が持っている PD-L1 という分子が反応すると、T 細胞がせっかく興奮した

ものが冷やされてしまうということです。

ちなみに、この PD-1 というのは京都大学におられた本庶先生という先生たちのグループが見つけたものですが、そこで、なえさせてしまうというこの相互作用をブロックしてやったらどうかと研究者たちが考えた。単純な発想でした。こういうふうに、また絵が違って描いてありますが、青いのが T 細胞で、これはがん細胞です。がん細胞で T 細胞の上にある PD-1 という分子が刺激されると、T 細胞がなえてしまいます。それをなえさせるほうのトリガリングをするのが、がん細胞のところにある PD-L1 という分子です。リガンドです。だったら、このところを抗体をつくって邪魔してやったらどうだろう、こういうふうに思ったんです。正直言って、そんなことできるわけないと多くの人が思いました。私も多少は思いました。ところが、基礎的な研究をやって、実際にそれを臨床の場にまで持っていったら、とてつもない効果が出たんです。これが実はまだ新しいんです。さっきも言いましたように、この辺の研究はほんの 3 年間くらいのことなんです。これが報告されたのが 2012 年ですから。

これはメラノーマだとか肺がんとか腎臓がんの患者さんに、さっき言いました PD-1 と PD-L1 のインタラクションを阻害するために、PD-1 に対する抗体をやったんです。PD-L1 と反応できなくしてやったんです。そうしたら何が起こったかといいますと、ここを見てください。ゼロと書いてあるのは、その患者さんがもともと持っているがんの大きさをゼロにしてあります。一つ一つのこういう線はその一人一人の患者さんのがんがどんなサイズをとっていくかということを示しています。そうすると、上に行っちゃった人は残念ながら、この抗体を投与しても効かなかった人たちです。ところが、結構な人が下に行っちゃっている。下に行っちゃっている人の%が、メラノーマ 28%、肺がん 18%、腎臓がん 27% ということで、20%から 30%の人にそれが起こったということです。簡単に言えば、がんが小さくなっ

たんです。実はがんが小さくなるというのは、これまでの抗がん剤でもしょっちゅう認められていることです。問題は、小さくなったものがそのまま横へずっと、何週間も小さくなったまま横ばいになっている。しかも、細かいことはここでは出しませんが、この抗体の投与をやめてもそれが続いているということが見つかったんです。

ということは、いいですか、がんが小さくなってそれがずっと続いちゃったら、意味することはがんが治ってしまった。がんが大きくならなきゃそれでいいわけですから。小さくなりようは幾らでもあります。でも、完全に小さくなってしまつて -100 っていうのは、そういう意味です。

というようなことが起こったもんだから世界中が興奮したんです。しかも、後でも少しお話ししますが、ここに挙げられているメラノーマ、非小細胞肺がん、これらはここでの症例は、従来の治療でほとんど効かなかった症例に対して与えられているんです。

さらに、メラノーマというのは御存じですよ、ほくろの親玉みたいなものががんになる。メラノーマの治療は過去 30 年間ほとんど進歩しなかったんです。たった一つの薬 DTIC という薬以外に有効な薬はなかった。それと比べてみたらこうです。これがその 30 年間進歩しなかった薬、これは患者さんの生存率です、生存していらっしゃる方。そして、こっちの PD-1 に対する抗体をやった人ははるかに長生きをしておられる。もっと大切なのはここです。横ばいになる。生存率が横ばいになります。すなわち長期の寛解か、もしくは治癒にいつてしまう可能性がある。で、これは速やかに承認されました。実は薬として世界で一番早く、日本で承認されたんです。

今度は実はもっと強烈なことが起こった。今 PD-1 という話をしたんですが、実は T 細胞の頭を冷やすための分子で、もうちょっと別の CTLA-4 という分子があります。細かいことはお話ししませんが、これも T 細胞をほどほどに活性化をとめてしまう分子ですが、この両方の頭を冷

やすことをブロックしてやった。あわせたら、これを見てください。多くのメラノーマの患者さんでどーんとがんが消失してしまって、そのまま続いている。そして、80%以上の腫瘍縮小をした人が、すごくたくさんの患者さんがおられる。報告は2013年です。

ということ等がさまざまながんで起こり始めて、今まだそれが検証されているところです。繰り返しますが、最初の報告が2012年ですから、ほんの最近です。そして、このがんでこういう効果があった、このがんでこういう効果があったというのが実は毎月毎月、月がわりで新しい報告が出ている。またかまたかというふうになりつつあるんです。

現状を少し整理してみると、がんの治療を専門にしている、とりわけ私のように免疫療法に関心がある人間が余計そうなんです、今お話ししたのは抗免疫チェックポイント、抗体のことですが、そういうものがすぐれた臨床効果を出して、それががんの治療法の新しいパラダイムをつくり始めたというふうに言います。パラダイムをつくり始めたとはどんなことかということは、また議論しましょう。そして、まさに第4の治療になる。手術、放射線、抗がん剤——薬物療法、免疫療法は第4に。しかもそれだけではなくて、実は幾つかのがん腫、いろんながん腫にも効くことがわかり始めているんです。メラノーマ、日本の男性で死亡率トップの肺がん、腎臓がん、膀胱がん、食道がん、胃がん、頭頸部がん、卵巣がん、そういうふうにかかなり広範な腫瘍に効くということが今まさに月がわりでわかってきつつあるところなんです。そして、実は、抗体を打って意外と副作用が少ないから、幾つかの病気ではこれが第1選択肢になる可能性がある。そりゃ誰でも大変な手術を受けるよりは抗体をずっと打って同じ効果が出たら、あるいはそれ以上の効果が出たら、患者さんはそれを選ばれますよね。という意味で、まさにがん治療法の新しいパラダイムを築こうとしているというところなんです。

これは、守る側の堀を埋めるための努力が実は功を奏している。攻める側はどうか。2つのことについて、自分たちがやっていることも含めて、時間のこともありますから、少し簡単に御紹介します。

1つはがんのワクチン。ワクチンというのは免疫的な治療法では非常に古典的な手法で、がんの抗原やたんぱくを、あるいはたんぱくに由来するペプチドを投与して、ある意味ではT細胞の動機づけをする、プライミングをするという方法ですが、これはがんの抗原を投与します。大体はたんぱくか、もしくはもう少し短いペプチドというのをとりませんが、それを投与します。そうすると、それが抗原提示細胞とっている、それを取り込む細胞です。有名な細胞は樹状細胞という、もう御存じの方も多いかもしれません。樹状細胞というのは体の中の最も有名な抗原提示細胞です。体の中のリンパ球は抗原提示細胞がなかったら働けません。ですから、抗原提示細胞というのはかなめなんです、免疫療法の出発点なんです。そのところに抗原を投与するのがワクチンです。そうしますと、抗原提示細胞がうまくプロセスをして、先ほど言いましたプロテアソームを含めて、T細胞に分解した抗原を提示します。プライミングをやって、それががんを壊すという形になります。

そういう中で、実はがんのワクチンの、まさに皆さんはいろんなところで最終的には医療にも役立つようなものをつくっていくとか、そんな研究に携わられる方もいらっしゃると思いますが、ワクチンを開発するのに、当然やるならいいワクチンを開発したい。で、そういうことの工夫の一端を紹介いたします。

実は、今日ここでお話ししますのは、抗原にはいろんな形があります。ワクチンの一番大切なことは、それを免疫応答の場に運び込むことです。デリバリーです。リンパ節にうまくそれを運ばなきゃいけない。このデリバリーシステムがすごく大切なんです。デリバリーをしますと抗原が、そ

ういう意味では、抗原提示細胞のところに行きまして、そしてそれを強化するようなアジュバントというものがあるんですが、そういうもので結果的にはいいワクチンの効果が出る。

今日はここでデリバリーのことをほんの少々だけ触れさせていただきます。実は私どもは、結果的にはかなりいいワクチンのためのデリバリーをつくることができました。それからまた、その過程の中でつい最近ですが、全く新しい抗原提示細胞というのを見つけることができました。

実はその歴史は長くて、先ほど御紹介ありましたように、私が長崎大学のときに、私の研究友達でありカラオケ、酒飲み友達であった砂本先生、残念ながら亡くなられましたが私よりも 10 歳以上お年上の先生、長崎大学工学部の教授でした。その先生たちと一緒に仕事を始めました。彼らがつくりました、CHP と略しているものですが、コレステリルプルランという分子があります。どんなものかといいますと、プルランというのはグルコースがタンデムにずっと並んだポリサッカライドです。そこに、100 個の糖当たり 1 個か 2 個のコレステロール基を入れます。そういう分子をつくられました。なぜつくられたということは意味があるんですが、またそれも質問等がありましたら。私どもはそれを使うことを考えました。

これがプルランです。プルランでコレステロール基が入っています。コレステロール基が入っているから、溶液の中に入れるとコレステロール基とコレステロール基で疎水結合します。全体には親水性なんです。そうするとこういう形のナノパーティクルと呼ばれているパーティクルをつくるんです。このサイズが、直径が大体 40 から 60nm。その中に抗原のたんぱくもしくはペプチドを入れますと、それがうまいことその中に抱合してくれるんです。自然にこれはやります。これがいろんな理由でもって、いいワクチンのデリバリーになるんじゃないかと作業仮説を立ててずっと検討してきましたが、実は結果的にそうでした。

例えばこういうものを、先ほどのお話にも通用するんですが、まさにこのプルランを、CHP を蛍光標識して、そしてこれを皮下に投与します。そうするとそれがリンパ節に集まってくるんです。リンパ節に集まって、リンパ節の中のどういう細胞に集まるかということを見ますと、それがマクロファージという細胞、聞かれたことがあるかもしれませんが、これは白血球の一つです。マクロファージに集まってくることがわかり、そのマクロファージを詳細に解析しますと、特別な、これまでほとんど知られていなかった髄質性のマクロファージというものであることがわかりました。しかも、そのマクロファージが T 細胞を活性化することができるというようなデータも得ることができました。

結果的には、実は、体の中で髄質性のマクロファージという新しいマクロファージが T 細胞を活性化することができる抗原提示細胞になることができるという、多分世界で最初のほうのレポートだったと思っています。これをパブリッシュしたのは 2014 年ですから割と最近のことです。なんでそんなことができるんだろうと思ったら、いろいろやってみたんですが結果的にはサイズがよかった。40 から 80nm というサイズになった。意図したものじゃありません、結果的にそうだったんです。これぐらいのパーティクルはリンパ管に入りやすいんです。100 nm を超えるとリンパ管に入らない。リンパ管に入ったら、ずっと流れていってリンパ節に行くということがどうも自然に起こるんだというようなこともわかってきました。

一番大切なことは、このワクチンを投与するとこのパーティクルがリンパ管に入ってリンパ節に行って、そして髄質性のマクロファージにこれを受け渡して、それが T 細胞を活性化するという、こういう図が描けてきました。ある意味ではいろんなことのラッキーさが集まった結果だったんですが。

実はそんなこんなをやっているもう少し前か

ら、この CHP というのはいいんじゃないかというふうに思っていて、これを何とか患者さんの病気の治療に使いたいと思って臨床試験を始めました。ここでつくりましたこの CHP というものと NY-ESO-1 という抗原たんぱくだったんですが、そういうもののパーティクルをつくって、それを患者さんに投与して、そして体の中のキラー T 細胞を増やしてやっpegんをやっつけるというオーソドックスな筋道です。

対象としては食道がんを選びました。食道がんというのは、それが限局している間には手術だとか放射線で治療することができます。ところが、一旦そこから再発してしまったり治療抵抗性になった患者さんの 50% の生存期間が約 6 カ月。すなわち半分の人は 6 カ月以内に亡くなれるんです。私、ニュース以外は余りテレビを見ませんが、バラエティーをやっていると、いろんなタレントの人も食道がんで亡くなられた人なんか、ちょいちょい出てくるのは皆さんのほうがよく御存じかもしれません。非常にナスティな病気です。それを対象にして選びました。そして、そういうふうに再発した食道がんに対するいい薬は世界でもまだないかと思ひます。

で、臨床試験を行いました。実はこの臨床試験は今から 10 年ちょっと前に行ったんですが、一番最初の臨床試験を一緒に分担してやっていたのが中山先生。当時長崎では古川先生がいて、中山先生がいて、私がいてという、腫瘍医学教室で一緒だった先生ですが、彼がその後岡山大学の教授になってその臨床試験を受け持ってくれました。

これは大阪大学の症例だったんですが、2 週間に 1 回、その後は 4 週間に 1 回ワクチンを投与しています。この食道がんの患者さんは、少なくとも従来の方法では抵抗性で、正直なところ余命幾ばくかという段階であった。ここをがんになっpegください。これは気管です。これは食道です。ここに実はがんがあるんです。がんがワクチンをしている間に大きくなっpegって気管を圧迫し

ちゃっています。このときには患者さんは人工呼吸のチューブをもう気管に入れざるを得ないところでした。ところが結果的にはワクチンを続けていきましたらこれが崩れていって、こういうふうに消失してほとんどなくなってしまうということが起こりました。実は、がんワクチンでがんが小さくなることは余りないんです。これは特異的な例だと思いますが、少なくとも我々にとってうれしかったのは、我々がやっているがんワクチンが何かをしているということがこれでわかったということでもあります。

そういうことをベースとして、今度はそれを本当に薬にするために、もう少し正式な、治験という言葉があります。これもまた質問等がありましたら後でお話ししますが、これは薬に正式に承認してもらうためのデータを出す臨床試験、そしてそのデータを出す作業そのものを治験と呼びます。

今度は食道がんをターゲットにして治験を行いました。ここに書いてありますようにトータルで 25 症例の患者さんに治験に入っていただいたんですが、投与するワクチンが 100 μ g の人と 200 μ g の人で、全く同じようなバックグラウンドの人で明らかに 200 μ g の人のほうが予後がいいということが出てまいりました。しかも、こんな少ないのに統計的に有意差がある。これも少々驚きでした。

そういうことを受けて、その後大きく全国的なスタディをすることにいたしまして、現在は食道がんを標的として患者さんを 2 つのグループに分けて、ワクチンを受ける人とワクチンを受けない人で本当に違いがあるかどうかということ、科学的な結果を得るということをやっているところです。

ただ、参考のためにお話ししますと、実はこういう治験というのは物すごい時間がかかるんです。例えば、この治験をいつから始めたかといいますと、準備し始めたのは今から 4 年半前です。そして、治験を開始して、臨床試験を開始して今

が3年目です。あとどれだけかかるか、あと2年かかるんです。薬を一つ一つつくっていくというのはそういう息の長いことをやってデータを出すということはちゃんと記憶にとどめておいてください。

ということで、がんワクチンの開発のもともとの出発点は先ほども言いましたように長崎時代で、私が長崎大学から三重大学に移ったのが今から21年前です。ですから、その前から始めていて、基礎的な研究をやっていき、そして今その治験がというのでちょっと遅過ぎますが、そういう長期的な努力が必要なものかなと思っています。

ところが、ワクチンには一つ問題点があります。それは、さっきも言いましたように体の中にはリンパ球が10の12乗個、約1兆個あります。で、ワクチンをしたとしても、この10の12乗個ががんの抗原に反応するわけじゃありません、当然のことながら。がんの抗原に反応するリンパ球ってどの程度の数かといいますと、せいぜい10の6乗くらいです。もしくは10の7乗。がんが大きくなってきて本当に進行してしまったがんのときのがん細胞の数は、10の11乗から12乗個です。考えてみてください。10の6乗のリンパ球が、へばりついて10の11乗のがん細胞をやっつけることができるか。答えはノーです。もう絶対的に、まさに多勢に無勢になります。

それならばというので、少し乱暴に先を急ごうとして考えられたのがT細胞の輸注療法です。もったたくさんの数を、ちなみに、10の10乗から10の11乗のリンパ球を入れてやればいいと。がんに関与するリンパ球を選んでということをやった、大胆にやってきたグループがあります。その最も成功した例がアメリカのNCIのSteven A. Rosenbergという人たちがやった例です。何をやったかといいますと、メラノーマというがんで、がんの中に入り込んでいるリンパ球を取り出してきて、そしてメラノーマに反応するようなリンパ球をずっと培養して数を増やして、そしてまさ

に10の11乗個を輸注したんです。

その結果、これを見てください。もうこの患者さん、まさに余命2、3カ月と考えられた。こういうふうにある、これがメラノーマなんです。これが輸注してこうなってしまった。

別の症例では、肝臓に、この黒いのが転移です。少し小さくて見にくいかもしれませんが。そうしましたら、やっぱり同じようにそこに輸注しましたら、輸注して1カ月です。全て消えてしまっている。4年たっても消えてしまっている。

この2人の患者さんは、もう既に多分7年か8年たっています。そして、彼らはもう治癒してしまったと言っています。我々もそう思います。あと3カ月くらいかもしれないという患者さんが、肝臓の転移がこんなにある患者さんののが消えてしまったというところですよ。

それから、こういう治療に反応する患者さんというのは、実は先ほど言いましたように、30年間進歩しなかった薬、DTICという薬による治療です。それが世界中どこでやってもその反応率はせいぜい18%です。この赤い線です。これが30年間突破できなかった。ところが、こういうふうに関与する形でのT細胞輸注をやったら、それをあっけなく突破してしまったということが報告されました。これが2004年から2008年です。本当にインパクトのある報告でした。

ただ、問題は、言いましたようにメラノーマに入っているリンパ球をとってきて長い間培養するという話ですから、そういうことが一人一人の患者さんでできる確率は非常に少ないということも事実で、彼らもこれらは一般的な治療にはならないだろうと言っています。そのとおりだと思います。

そこで次に工夫したのは、それを受けながら我々もほぼ同時に工夫したのは、ならばT細胞をがんに関与することに変えてやればいい。どうするかというと、T細胞にがんに関与するリンパ球から持ってきた抗原受容体、TCR(T cell receptor)の遺伝子を入れてやって無理やり人為的にがん

に反応するものに変えてやって返せばいい。こういう治療法の開発を考えて、約 11 年前から私どもは私どもで、それから世界中でも幾つかのところでこういうアプローチを開始いたしました。

ちなみに我々がやりましたのは、我々もこういうふうには患者さんからリンパ球をとってきます。このリンパ球はいろいろなものに反応するリンパ球の集まりです。そこにあらかじめがん反応するリンパ球をつくっておいて、うちの教室の宮原君という人がつくったんですが、そののがんに反応するというレセプターの遺伝子をクローニングしてきて、レトロウイルスベクターに入れ込んで、そしてそれを感染させます。無理やりこういうふうにはがん反応するものに変えてしまってそれを輸注するという方法です。

事実こういうことをやっていると、体の中のリンパ球の処理をしてやりますと 30%から 60%くらいはこの遺伝子を入れることができます。そして、入れてやったリンパ球はそのレセプターを入れてやりますと、きちっとがんインビトロの活性系でもインビボの系でも反応するということを確認しました。

そういうことをベースとして、遺伝子治療ですから承認を得るのに時間がかかったんですが、3 年かかりました。そして、三重大大学でその臨床試験を開始いたしました。患者さんからリンパ球をとってきて、遺伝子を導入して、いろんな品質の検査をやって、そして導入するというふうです。

10 人の患者さんにそれを導入いたしました。導入したリンパ球を輸注しました。まずは、こういう試験は FIH(first in human)といいます。一番最初に絶対的に見なくちゃいけないのがまず安全かどうかということです。結果的には全く問題がありませんでした。安全性は担保されました。また、ウイルスを使っていますから、ウイルスが勝手に外へ出ていっちゃうかもしれないと思ったのですが、その心配もありませんでした。という意味では安全性は十分に担保されたんだろーと思っています。

入れてやりますと、リンパ球を入れてやったものをプロットしたものです。入れる細胞が 2 掛けの 10 の 8 乗から、5 倍 5 倍と 3 例ずつで増やしていったんですが、入れる細胞に従ってこういうふうには 2 週間以内で大きなピークになって、そしてまたもとに戻ってくるというふうになります。

ところで、このピークになったときにはどれくらいの細胞か。さっきも言いましたように、入れた細胞というのはさほどの細胞じゃないんです。ところが計算上は、大体、一時期は体の中のリンパ球の 20~30%はこのがん反応するリンパ球に変わってしまっているという結果が得られました。詳細は割愛させていただきます。

もう一つ、一番少ない数を入れてやったのはこの緑ですから、ほとんど地べたをはっているようなものと思われるかもしれません。これがリンパ球の数で、これが期間です。

ところが実は計算上、ここの地べたをはっているようなものでもワクチンで到達できるリンパ球の数の、これで 100 倍くらいあるんです。ということから、この輸注療法というのは非常に有効なものだと思われます。

で、実際に、入れてやったリンパ球ががん特異的に反応するようなレセプターを出しているかどうか。そして、レセプターを出しているリンパ球は本当に外から入れてやったものかどうかということを検討しました。Day28 と Day105 で検討したんですが、詳細は省かせていただきますが、間違いなくレセプターを持っているのは全部外から入れてやった細胞だということも明らかになりました。

こういう臨床試験のならわしで、第 I 相といいます、first in human の臨床試験はあくまでも安全性を見ることというのがミッションです。で、臨床効果は基本的には問うべきではないと。なぜかという臨床効果を問うようなデザインでつくられていないから。それでも一体どうなったかということをももちろん知りたいというのは当然のことで、これが 10 人の患者さんの生存を追っ

かけてみました。そうしましたら、現時点で3人の方はまだ御存命で、2人の方は今のところがんがありません。そして、その生存期間は約3年になろうとしています。計算してみますと、全体の平均した生存期間は12カ月という計算値が得られました。御記憶かもしれませんが、一応そのところを強調したんですが、ここの対象になっている食道がんの患者さんの50%の生存率は、生存期間は6カ月を切ります。そういう意味ではかなり意味があることだろうというふうに私どもは思っ、ここからあといろんな臨床試験を進めているところです。

三重大で、がんワクチンとか細胞療法とか随分時間をかけながら、平成14年、実はこの前から基礎研究を始めているんですが、いろんなこれ一つ一つが臨床試験のプロトコルですが、こういうものの検討を進めていって何とか一日も早く患者さんの手元に届けたいと思っています。

最後に、これからあとどういう方向に向かえばいいのかということを簡単に言葉だけで御紹介します。

結論的には、研究者が考えていることは、ある意味では単純でみんな同じです。なぜかという、がんの免疫はいろいろ複雑な過程を経てくる。その複雑な過程を経てきているこの免疫を、一つの免疫的な治療だけで完結してしまうのはかなり難しいんじゃないかという見方が強いです。例外的には幾つかありますが。それで今現在考えられているのは、いろんなメカニズムで例えばがんワクチン、T細胞の輸注療法、免疫抑制の解除云々をオンにしたりオフにしたりするんですが、結局はこれから、あとそういうものをうまく組み合わせていってより強力ながんの免疫療法をつくっていくというのが、まさに基本的には世界中の研究者たちが共通して認識していることであり、そのための努力が今大きく進みつつあるところです。

私どものところでもそういう意味では全方位型といいますか、がんをあらゆるところからアタ

ックできるようなさまざまなデバイスを開発研究、基礎的な研究をし、それを適宜臨床へ持っていくということをしつつあるところです。

さらには、臨床試験をやるときに、三重大大学だけでちょぼちょぼとやっているのでは到底患者さんが必要としている、その手に届ける時間が間に合わないということで、私どもはオールジャパンで全てのところと手を結んで、さらには外国とも手を結んで、そして、こういうネットワークをつくって仕事を進めるということを、これは別に絵に描いていることではなくて、実際にこれを進めていって、多くの同じ目的を目指す人たちと共同でやっているところです。

我々がやりたいのは一日も早くです。一日も早く、一日も早く。しかし、そのためには大学や研究所、まさにアカデミックな場所と、それから製薬企業やベンチャーと、それからこういう薬のことですから管轄の省庁もありますが、そういうものと一緒にうまくあわせなきゃいけないし、何よりも実は患者さんや社会との連携が必須であるということを感じながら、こういうものを進めているところです。

私は正直言ってこういう立場ですから、がんの免疫療法の話をする、講演する機会はたくさんありまして、いろんなところで講演をします。今から10年前にはがんのワクチンがメインだったんですが、がんワクチンががんの臨床の場でどういう役割を果たすかということで、何が期待されているかということをわかりやすくお話ししたのはこんなものです。体に優しい治療法として、そして患者さんのQOLを保って、そして一日でも長くある意味では健やかな人生を送っていただく。ここの思想としては、あくまでもがんといかにしてうまく共存するかという思想です。これが10数年前から10年前でした。

私は5年前から変えました。今我々が目指しているのはがんとの共存ではなくて、がんのコントロールからがんを治癒すること、がんを治してしまうこと。そして、少なくとも、がんの免疫療法

で全てのがんがそうなるのかわかりませんが、今から10年から20年以内には多くのがんが治癒まで持っていけるだろうと思っていますし、まさにこれがこの2、3年間このフィールドで頑張っている世界の研究者たちが目標としていることです。がんの治癒です、キュアです。という時代がまさに今始まりつつあるということを今日は皆さんに少しわかっていただければと思って、お話ししています。

随分と長い間かけてやってくる中で、多くの人たち、研究仲間と自分たちの教室だけじゃなくて、さまざまな臨床や基礎的な人たちと提携しながらやってきましたし、また外国の人たちだとかあるいは幾つかの企業の人たちとも一緒に、そういう意味では幅広い人たちとの連携の中でこういうことを進めているということを御紹介して、終わらせていただきます。

ありがとうございました。（拍手）

古川 どうもありがとうございました。

非常にたくさんの方が盛り込まれていて、満腹になったかもしれません。

皆さん、どうぞ何でも質問してください。

それでは1人2人3人4人まづいきましょうか。後ろのほうからいってください。

ニワ FR14071 ニワです。

副作用が少ないっていうお話がありましたが、どのくらいの確率で副作用が出てしまうのかというのと、出た場合に今までのほかの治療法と同じような副作用なのかということをお聞きしたいと思います。

珠玖 非常に大切な質問です。

まず、副作用がどのくらいの頻度で出現するかというのは、アプローチによってどうしてもまちまちになります。ワクチンをつかまえますと実際には副作用はほとんど出ません。今までのところ本当にたくさんのワクチンが世界中で試されているんですが、副作用はほぼ皆無に近いです。あとで、そのことについてなぜかというコメントをします。

免疫チェックポイントが今入ってきて、実は免疫チェックポイントというのはT細胞をほどほどに抑えていくコントロールしているものを解除してやるという治療法ですから、これはとんでもないことが起こるんじゃないかというふうに、本当に科学的な意味では予測しました。ところが実はこれまた意外と少なく、そして、いわゆる自己免疫性の、いろんな形で病気が何人かに1人の患者さんで起こるという程度です。ただし、実はこれまた原因がまだわかっていないんですが、この抗PD-1抗体というので肺がんの患者さんにやりますと、肺がんの患者さんだけにとどまらず、間質性肺炎という非常に厄介な呼吸器障害を起こす患者さんもおられます。何をすればいいかというのでは、この抗免疫チェックポイント抗体で出た副作用は、もしそれが強烈だったら副腎皮質ホルモン、ステロイド治療でもって大体コントロールできる。なぜかというステロイドって

うのは強力な免疫の抑制薬ですから。

もう一つ、T細胞の輸注療法は、実は結構重篤な症例も報告されています。それはなぜかというのと、輸注したT細胞が本当にがんだけを壊すものか、正常な組織に反応するものかというところの見極めが大切で、結果的には副作用が起こったものは、がん特異性ということが少し甘かった。それゆえに副作用として結構な障害が起こってしまった。中には亡くなられた患者さんもいます。別の言い方をすると、T細胞の輸注療法というのはそれくらい強力です。非常に強力です。

で、ここでワクチンに戻ります。ワクチンは何でいいのか。実はワクチンはどっちかというところ、割と穏やかな攻め方だから、そういう意味では副作用も強烈に起こるということではなくて済んでいるんだろうというのが今の解釈です。ただ、そこをもっと工夫してワクチンをもっと効果的なワクチンをつくり始めると、やっぱり副作用が出るということが起こり得るかもしれない。免疫をあたかも、がんと正常とをきれいに区別するということ、黒か白かというような形で話をしていますが、実は結構オーバーラップしているところがあって、本当に抗原というものは、正常な抗原とがんの抗原というのはかなり共有されている部分があるものだから、がんの免疫療法もそのところが問題点としてはあり続けるだろうとは思っています。

古川 今の隣の方、手を挙げましたか。

ヨシダ 応用生物学部2年 FR14115 ヨシダです。

免疫療法は、一般的にもう受けられますか。

珠玖 これまたいい質問です。

こういう新しい治療法ですから、本当に薬として承認されたものは受けることができます。具体的には日本では何が承認されているかというと、まだメラノーマだけです。多分もう少したつと、今年、肺がんにも承認されます。これが抗PD-1、免疫チェックポイント抗体と呼ばれているものです。恐らくは3、4年以内に先ほど挙げまし

たいろんな病気、例えば食道がん、胃がん、卵巣がん、頭頸部がん、膀胱がん、腎臓がんっていうのも承認されるようになると思います。そのときになったら受けることができます。

片一方、T細胞輸注療法っていうのは非常に期待されているんですが、そして恐らくはワクチンも。でも、そういうものでまだ日本で承認されたものは何もあります。もしそれを希望されるということがあったら、一番いいのは臨床試験が幾つか走っていますから、その臨床試験のある意味では被験者として受けられるということは非常に大切なチャンスだし、実はアメリカなんかでは随分と患者さんが積極的にそこに入ってくるというシステムができています。日本はまだその理解が少なく、本当に承認されたものだけを薬だというふうに考えられる向きが強いんです。現状ではそんなところです。

古川 じゃ、その後ろの方。

イリエ 応用生物化学科1年のイリエです。

がんの治療法として攻める方法と守りを弱める方法がありましたが、同時進行はできないんですか。

珠玖 いい質問ですね。そのとおりです。

まさにそれが最後に言いました、攻める側の兵隊を増やして堀を埋めるということをやれば一番効果があるんじゃないかと、そのとおりです。ですから、それが複合的がんの免疫療法ということで、いろんなものを組み合わせる。典型的には攻め側を強化して守る側を弱めるというのもやって、守る側を弱くしてしまうという、まさに最も今考えられて、実は世界中で100数十の臨床試験がそれで進んでいます。ですから、それは最も大切なアプローチの一つになるだろうと思います。

古川 ほかにいいですか。じゃ前の、その白い上着を着た方とその横に、後で行ってください。

タナカ FR15063のタナカコウダイです。

もし免疫療法が正式に治療法として入った場合は、ほかの治療法と比べて値段が高くなりやすいですか。それとも安くなりやすいですか。

珠玖 価格のことですね。これまた大切な質問です。

実はこのことが、ある意味ではこれから我々が直面していかなければいけない。がんのいい治療法っていうのは、薬剤あるいはこの抗体もできてきて、間違いなくすばらしいんです。2つのことだけちょっとそこで触れておきます。

1つは、さっき言いましたメラノーマが承認されました。基本的にはその治療を受けるのに必要な値段は大体1,500万円です。ほかのものも大体そうです。ただ、もちろん、日本で承認されれば、患者さんが1,500万円払わなければいけないということじゃありません。ですから、これからあと、どんどん入ってくるというふうには思います。

問題はさっき言いましたように2つあって、1つは、例えば肺がんの患者さんっていうのはものすごく数として多いです。肺がんになられて、そして中にはそれを受けられて副作用も比較的限られている。そして、点滴を受けるだけですから、うまくいったら治癒してしまうという可能性があったら、当然それを受けたいと思われる患者さんが出てきますよね。ですから、受けようとされる希望はどんどん増えます。ただ、実はこの話は細かくはしませんでした、先ほどの奏効率というのをごらんになっていただいたら思われるかもしれませんが、肺がんの場合は10人の患者さんに2人は効くんです。8人の方には効かないんです。初めから効かないんです。もちろん我々は全ての患者さんに効くものを望んでいます、まだいろいろわからないメカニズムの問題もあって、今のところ、このがんの免疫チェックポイントの抗体での奏効率は、がん7種によって違いますが、20%から30%のところにおさまっています。

そうすると、あなたの質問にもう一回戻ります。では、あとの70%の人は結果として何も効かないことに、1症例ごと1,500万円出すかとなりますよね。日本でももちろん保険基金のことが大きく問題になっており日本の財政を揺るがしかねないというふうになってきている。国の医療費が80

兆円にまでなってしまうという中では、非常に深刻な問題です。別に差別的な意味で使うんじゃないですが、いわゆる先進国はどれも抱えてくるこれからの問題になります。これをどうするか、値段を安くしたらいいじゃないか、いろんな方法がありますが、そうはいかないところもありまして。それから、今必死になって研究者たちがやっているのは、あらかじめどの患者さんでは有効になって、どの患者さんではライクリー無効だろうかということを科学的に見分ける。これをバイオマーカーと言うんですけれども、そのバイオマーカー探しを必死になってやられています、今のところ、これだという形にはなり切っていないのが現状です。

古川 いいですか。じゃ、その、あなた。

ムトウ FR14099 のムトウリョウです。

自分の祖父も2度目のがんで亡くなってしまったんですが、2度目のがんの治療のときに、1度目のがんの治療で体に負担がかかり過ぎて治療がほとんどなかった状態で結局亡くなってしまったんですが、この免疫治療法が実用化されたら、1回目の治療で負担のすごいかかった体の人にも使用できるのかっていうのが気になりました。

珠玖 正直言って、1度目の治療がどんなものをやられたか。放射線治療だとかあるいは抗がん剤による治療だとか、それはまた病気病気によって、あるいはその患者さんお一人お一人で状況は違うんだと思います。少なくとも言えることは、一般的に私が今日お話ししたような免疫療法は、患者さんに対する負担は極めて限られています。ですから、多くの患者さんはそれを受けられることができるし、そういう意味ではこの免疫療法によってさらに体が弱ってしまうということは余り起こらないだろうと思っています。事実、こういう新しいデータが出ている患者さん、その臨床試験の対象の患者さんは、従来のいろんな治療法に反応しないという患者さんが主に入っておられます。ですから、免疫療法っていうのは、現時点

での印象ではどちらかというと負担の少ない治療法だと考えられてもそれほど間違いないと思います。

古川 よろしいですか。最後にします。その前の方にしましょう。お時間なくて済みません。

シブタニ FR2年シブタニです。

輸注療法の違った形なんです、リンパ球を増やして、インフルエンザワクチンのように死亡率の高いがんへの予防接種への利用はできないのでしょうか。

珠玖 多分、2つの観点で質問しておられると思います。

1つは、簡単に言うと、体の中のいろんな意味での働けるリンパ球をどんと増やしてやって入れてやったということだと、予防的に使うという意味では。ただ、リンパ球というのは体の中に入りますとそう長持ちはしません。うまくできていまして、さっきも言いましたように体の中のリンパ球は大体10の12乗個です。どれだけたくさんものを入れてやっても、それはまさに恒常性を保つという意味で、必ずずとんと下がっていきます。そこにフィードバック・メカニズムがあります。ですから、一時的にたくさん入れること自身の意味というのはかなり限られているだろうと。

もう1つ、がんに対する予防はできないかどうか。それはそれで、いろんな意味で今後これまでも言葉としては提案されてきたし、そのことを真面目に突っ込んでいる研究者がそれほどいるかどうかはわかりませんが、問題は、がんの抗原というのはお一人お一人のがんでかなりまちまちです。そのまちまち感が今ももっとも明らかになって、ゲノムもまさにNGS(Next Generation Sequencing)でやりますと、本当に抗原になるものっていうのはまちまちだっていうのが見えてきています。初めからどの抗原が大切かということがわからないときにそれに対する免疫治療を試みるというのは、どうしても、ロジカルにもちょっと無理があるというところなんです。絶対に切

り開けない問題かどうかはわかりません。もう少々頭を使ってやればいいことかもしれません。現状ではちょっとつらいかなという気がします。

古川 まだまだ手が挙がっておりますが、大分時間も過ぎてまいりましたので、まことに申しわけありませんがディスカッションはここでやめたいと思います。活発な討論、どうもありがとうございました。