

TOPICS

#04

がんワクチン療法の 現状と展望



神奈川県立がんセンター
がんワクチンセンター 副センター長

和田 聡

欧米先進国でがん発生数が減少し始めている中、日本におけるがん患者数はまだ増加を続けている。寛解率は6割を超えたといわれるが、まだ十分であるとは言い難くさらなる新規治療法の開発が求められている。数年前、有力な治療法として「がんペプチドワクチン療法」が脚光を浴び、治験も進められたが残念ながら単独療法での承認は得られなかった。そこに近年登場したのが、全く新しい原理で劇的な治療効果を持つ「免疫チェックポイント阻害剤」である。この華々しい業績の陰に隠れ、ペプチドワクチンはかつてのようなスポットライトを浴びることが無くなった。ところが「免疫チェックポイント阻害剤」については奏効率が2～3割程度であることや一部に重篤な有害事象を認めることが判明した。さらに腫瘍局所へのリンパ球浸潤が免疫チェックポイント阻害剤の効果を高めることが判明し、腫瘍特異的T細胞を誘導するがんワクチン療法が免疫チェックポイント阻害剤との併用で注目されている。

私は現在がんワクチン療法に臨床試験・治験・先進医療の責任医師として携わっています。また一方で、臨床研究所にも所属しておりがん治療の研究を行っている研究者の一人でもあります。がんワクチン療法の臨床と研究を知る数少ない人間の一人としてがんワクチン療法の現状および今後の展望について述べたいと思います。

がん免疫療法・がんワクチン療法

がん免疫療法は、私たちの体中に備わっている免疫機構を活性化してがん細胞を殺す治

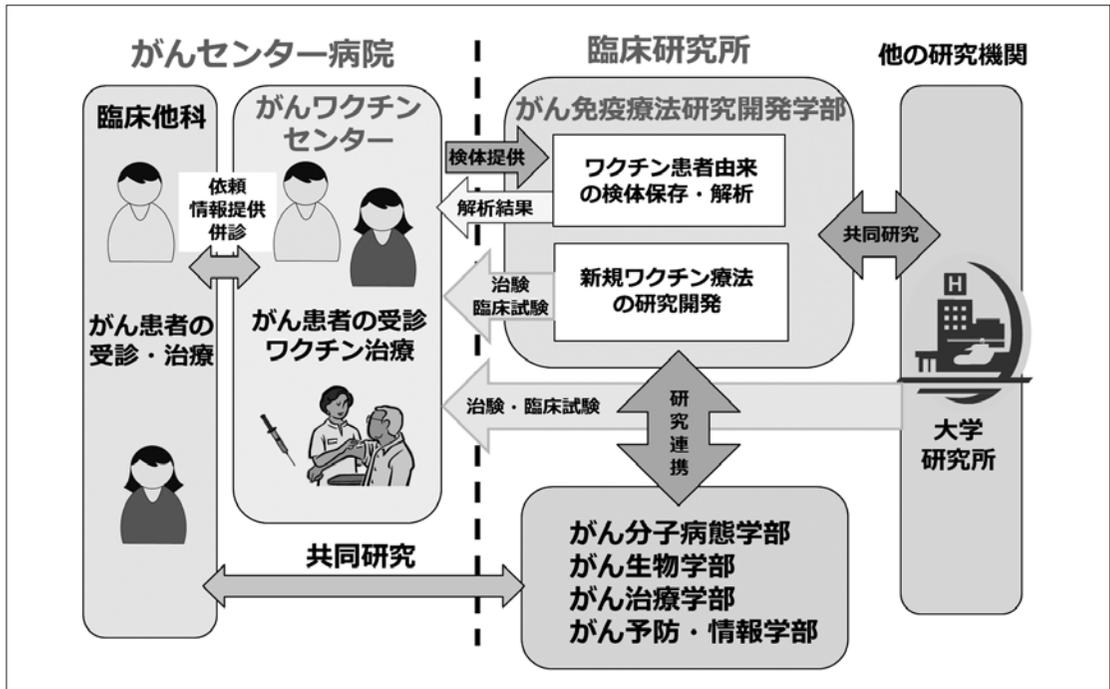


図1 神奈川県立がんセンター組織図

療法です。中でもがんワクチン療法の多くは細胞傷害性T細胞（CTL）というリンパ球をワクチン投与により活性化するものです。CTLはがん細胞に対する特異性が高いため、がん細胞にだけ存在する分子やがん細胞に選択的に大量に存在する分子を標的とすれば、正常な細胞が傷害されて問題になることはまれです。

CTLは学習能力を有するため、がん細胞の目印である“がん抗原”を投与することにより記憶させることができます。このように免疫細胞に学習させるための教材が“ワクチン”です。例えば、その年に流行が予想されるインフルエンザウイルスの抗原をワクチンとして注射すると、体はウイルスに感染した

と勘違いしてインフルエンザウイルスに対する免疫反応を起こします。その後、本物のウイルスに感染した場合には、ワクチンによって学習して準備状態にある免疫細胞が即座に作用します。

がんの場合には、体の外からの侵入者ではないので事情が少し異なります。がん細胞はもともと体の中で発生したものですから、免疫細胞はすでにがんの存在を察知し、学習しているはずですが、実際にはほとんど学習効果が発揮されていません。学習効果が発揮されていれば感染症の場合と同様に体から排除されるはずですが、排除されないため徐々に大きくなってしまいます。がん細胞は外来の微生物と違い、正常細胞との違いが少

ないために免疫細胞が学習するのが極めて困難です。しかし、がん細胞と正常細胞との間でわずかに違う部分をワクチンとして投与すれば、免疫細胞はその違いを学習し、がん細胞を認識、破壊できるようになります。これが“がんワクチン療法”です。

がんペプチドワクチン療法

“がんワクチン療法”は体外で加工した細胞（がん細胞等）、遺伝子（DNAやRNA）、タンパク質、ペプチドなどをワクチンとして投与する治療法です。CTLが正常細胞とがん細胞との違いとして認識する部分はわずか10個たらずのアミノ酸からなり“ペプチド”と呼ばれますが、このペプチドをワクチンとして用いるのが“がんペプチドワクチン療法”です。ペプチドによって活性化された特異的なCTLがペプチドを目印（抗原）としてがん細胞を認識し、攻撃、排除すると考えられています。このような攻撃の目印となるペプチドはこれまでに数百種類以上見つけられていますが、そのペプチドを人工的に合成して生体に投与すると、それを受け取った司令塔細胞（樹状細胞）がその情報をCD8陽性T細胞に伝えて活性化が起こり、同じペプチド（目印）を持ったがん細胞を攻撃します。

これまでの臨床試験では、がんワクチン療法の副作用として重篤なものはほとんど報告されていません。インフルエンザのワクチンを接種した場合、数時間後ないし翌日になって注射部位が赤く腫れ上がった経験をお持ちの方もおられると思います。ひどい場合には、悪寒がすることもあります。この副作用

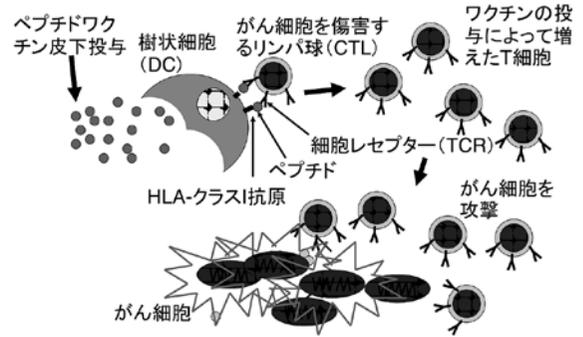


図2 がんペプチドワクチン療法の作用機序

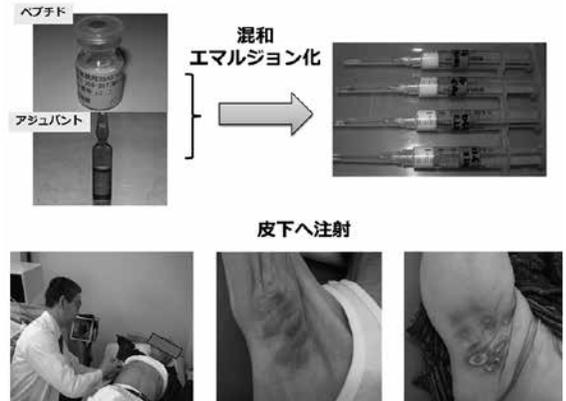


図3 がんペプチドワクチン療法の実際

はインフルエンザワクチン特有のものではなく、ワクチンに共通する副作用で、がんワクチンの場合にも当てはまります。注射部位の発赤・かゆみ・腫れ・痛みといった炎症反応はワクチンに対する免疫反応によるものです。したがって、ワクチンの効果と炎症反応とは切っても切れない関係にあります。ワクチンを初めて投与された時には何ともなかった方でも、ワクチンの回数が増すに従い注射部位に炎症が起こることがよくあります。もちろん、初回時から炎症が起こる方もおられます。投与部位の炎症が長く続いたり、以前

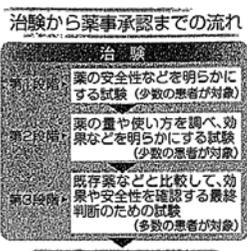
に注射した部位が繰り返して腫れたりする場合もあります。まれに炎症反応が強くて潰瘍を形成する場合がありますが、その場合にはワクチンの用量を減らしたり投与間隔を空けたりします。

がんワクチン療法の現状

世界で最も精力的にがんワクチンの開発を行っている研究者の一人である米国国立がん研究所のローゼンバーグ博士が2004年にまとめた結果によれば、過去10年間に実施されたがんワクチン臨床試験に参加した患者440名のうち、ワクチンが奏効した、すなわち、がんの縮小が認められた方はわずか2.6

%でした。それまで、有効症例のみがクローズアップされて紹介されていたので、この数字は極めて衝撃的なものであり、「従来のがんワクチンは効かない」との印象を強く焼き付けました。その結果、世界的にはがんワクチン療法の臨床応用が縮小されるようになりました。

そんな中で、米国のDendron社が開発した樹状細胞を用いたがんワクチン(Provenge)が、2010年4月に前立腺がんを対象として米国医薬食品局から世界で初めて医薬品として承認され、がんワクチン療法が再び注目されるようになり臨床試験が行われるようになりました。私の所属する神奈川県立がんセンターでもがんワクチン療法の臨床効果を科学



治験から薬事承認までの流れ

第1段階 薬の安全性などを明らかにする試験 (少数の患者が対象)

第2段階 薬の量や使い方を調べ、効果などを明らかにする試験 (少数の患者が対象)

第3段階 既存薬などと比較して、効果や安全性を確認する最終判断のための試験 (多数の患者が対象)

薬事承認手続き



がんワクチンの効果について説明する県立がんセンター・がんワクチンセンター長の久川伸一 副院長

希望の治療法 神奈川から 世界先駆け実用化を目指す

県立がんセンター(横浜市旭区)が今月から治験を始める「がんワクチン療法」は、がん細胞を体内の異物と認めて排除しようとする免疫力を強化させる。次世代の治療法だ。世界に先駆けて確かな治療法として確立できれば、切除不能進行がんの患者に新たな希望を与えられる可能性もある。さまざまな種類のがんへの応用や新薬の開発も目指す。県立の研究開発施設が、医療革新に向けた新分野で存在感を高めようとしている。(佐野 克己)

「がんワクチン療法は、期待されているが標準治療として確立されていないのが現状。科学的根拠に基づいて、この療法を開発していきたい」

県立がんセンターで10日に開かれた会員で赤池信雄(長谷川)巡へ、同センターが新たな一歩を踏み出す意義を強調した。

がんワクチン療法が脚光を浴びるようになったのは、米国で前立腺がんを対象としたワクチンが承認された2010年。現在、国内ではなく、新たながん治療

法として世界中で開発競争が進んでいる。

同センターが使うがんワクチン「サブイヒンゲン」の第1段階の治療は、安全性を確認する目的で札幌医科大学の研究グループが12年8月から13年5月にかけて実施。単独で投与された患者のうち約33%ががん進行が抑えられ、重い副作用は認められなかったという。

今回の治験は第2段階。薬の使用量や効果的な使い方などを調べる目的で、医師が主導して16年10月まで実施する。

次の第3段階が最終段階で、数多くの患者を対象とし既存の薬と比較して効果や安全性を確認。その後、医薬品として国の承認や保険適用を目指している。

同センターは昨年11月、建て替えによる新病院に移転。15年には放射線科の一種でがん細胞を狙い撃ちにする重粒子線治療施設が稼働する予定で、がん治療や研究機能を拡充させている。

今年4月に稼働した「がんワクチンセンター」では、がんワクチンが適応できるがん種の増加や発症・再発予防への活用も目指している。

図4 がんワクチンセンターの開設 (H26.9.11)

的に証明するために、2014年9月にがんワクチンセンターを設立し、現在いくつかの試験（臨床試験）・先進医療を実施しております。ただし現実として受け止めなければならない事実として、現状のがんワクチン療法にはがんを完全に消失させる力は弱く、その効果は“完全治癒”ではなく、“生存期間の延長”が期待されることにあります。「早期治療」が効果的なのは言うまでもありませんので、今後はより早期の患者さんに対してワクチン療法を行うことが検討されています。

がんワクチン療法の今後の展望

がんの発生過程には遺伝子変異が関与しており、近年の次世代シーケンサーの目覚ましい発展により個々のがん組織における遺伝子変異を調べることが可能になりました。免疫は異物排除に優れているためこれらのがんに関係する変異遺伝子産物（Neo-antigen）を異物と考え、Neo-antigenを標的としたがんワクチンが今後盛んに行われるようになると思われ、実際米国では Personal Medicine として臨床試験が実施されています。

がんワクチン単独では“完全治癒”ではなく“生存期間の延長”が期待されるため、さらなる効果向上を目指して今後は併用療法が発展していくと考えられます。ワクチンで活性化されたCTLはがん細胞を殺傷しますが、腫瘍径が1～2cmのがんであっても数億個のがん細胞からなっています。一方、がん細胞を特異的に認識して殺傷するCTLの数には限界があります。そこで、がんワクチン療

法と他の治療法を組み合わせることでより効果の高い治療を行うことが可能と考えられます。現在、がんワクチンと抗がん剤や分子標的薬・抗体医薬、放射線治療、さらには漢方薬等との併用療法の臨床試験が実施されています。

近年、T細胞が活性化された際に抑制をかける免疫チェックポイント分子（CTLA-4、PD-1/PD-L1など）を阻害する抗体薬（免疫チェックポイント阻害剤）が悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がんに対する新規治療薬として承認され注目を浴びています。抗がん剤とは異なり、延命効果だけでなく治療効果が持続すること（durable effect）からその期待も高いのですが、一方でその恩恵を受ける患者は2～3割程度で残りの7～8割の患者には効果が認められないことが判明しています。PD-1/L1阻害剤においては、腫瘍局所に浸潤したCTLから放出されるIFN- γ 等のサイトカインによりPD-L1発現が誘導されることから（Adaptive Resistance）、腫瘍局所にCTLが多く集積している患者程効果が高いことが判明しています。そのためリンパ球を活性化させる治療法（がんワクチン療法）との併用が期待されています。実際がんワクチン療法は、これまでの臨床試験の結果から投与した抗原に特異的なCTLが誘導されることが確認されており、また一部では腫瘍局所にCTLが誘導されています。米国では約60もの免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の臨床試験が行われており、その結果が期待されています。今後は免疫チェックポイント阻害剤を中心にがん免疫療法が広がっ

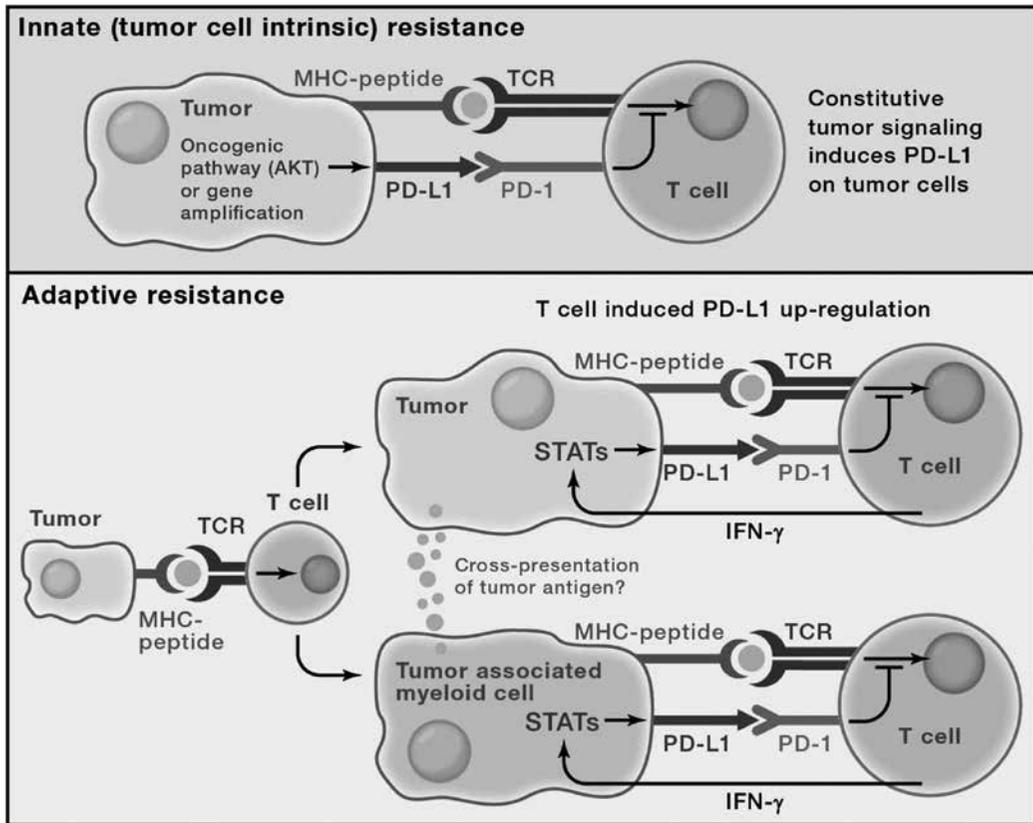


図5 PD-L1発現

ていくと思われますし、がんワクチン療法もたとえ単独では治療効果が難しくても抗がん剤や放射線療法、免疫チェックポイント阻害剤等との併用療法で確実に日の目を見ることになると思います。現在の免疫チェックポイント阻害剤は抗体療法であるため薬価が高く、保険制度崩壊の危機ともいわれています。その意味でがんワクチン療法は安価であることから効果が認められれば推進されるべき治療法と考えられます。少なくともがんペプチドワクチン療法の臨床研究に関しては日

本が世界をリードしていることは間違いありません。日本でもワクチン先進国として多くの併用臨床試験が行われることが期待されます。