

臨床試験が進む、がんの再発予防ワクチン療法

田原秀晃

東京大学医科学研究所の田原秀晃教授は、同研究所の中村祐輔教授との共同研究によって複数種がんワクチンを開発し、順次、第1相臨床試験を始めている。これらのワクチンは、がん細胞の遺伝子発現解析データをもとに開発されたもので、患者ごとのがんの種類や性質に合わせたオーダーメイド的なワクチンである。実用化されれば、これまで完治の見込みのなかった患者に新たな可能性が開けることになり、手術後の再発も減らすことができると期待されている。

外科医の経験がワクチン開発へ向かわせた

Nature Digest — なぜ、がんワクチンの研究を始められたのでしょうか？

田原 — 私は外科医で、現在、東京大学医科学研究所（以下、医科研）附属病院外科の責任者です。がん治療を志して医師になりましたが、研修医時代を送った1980年代当時は、「がんを治療するのは外科医」という風潮でした。研修医時代には実に多くの手術を手がけてきましたが、残念ながら、手術した段階で「これは近いうちに再発するな」と思われ、実際にそうなる例が多い現実と直面することになりました。私の学位論文は、食道がんの患者さんの免疫反応に関するものなのですが、ここでは、手術後に再発がなく予後のよい例では、しばしばCD4やCD8などリンパ球ががん細胞に多数浸潤していることについて検討を行いました。こうした経緯のなかで、免疫系を制御できれば治療の手だてのない患者さんにもチャンスが生まれると考え、がん免疫療法の開発を始めることにしたのです。

ND — これまで、どのような研究をされてきたのでしょうか？

田原 — 1991年にアメリカ、ピッツバーグ大学に基礎研究者として着任し、その後、外科助教授となると同時にピッツバーグ遺伝子治療センター・ベクター部門の部長と分子遺伝生化学科の助教授を併任することになりました。ここではサイトカイン^{*1}の研究が盛んで、IL-12^{*2}の機能解析が進められていました。私はIL-12に抗腫瘍効果があることを発見し、IL-12を用いた治療の第1相臨床試験^{*3}にも参加しました。しかし、IL-12の全身投与は毒性が強すぎることがわかり、途中で断念せざるを得ませんでした。そのほか、樹状細胞が免疫の誘導に重要だということ突き止め、樹状細胞を体外で増やして体内に戻す「樹状細胞療法」で、がんがコントロールできないかといった検討も行いました。また、ピッツバーグ大学ではがんの遺伝子治療研究も進められていたので、遺伝子導入の手法についても学びました。ただし当時は、p53のようながん抑制遺伝子でがんを死滅させるのは遺伝子導入技術ではむずかしいと感じ、それよりも免疫を強化するための遺伝子を導入する方がよいのではないかと思います。このような経験から、免疫系を制御することでがんを抑える「免疫療法」が有効なのではないかと考えるようになりました。

がん抗原の一部をがんワクチンとして使う

ND — 開発されたがんワクチンとはどのようなものですか？

田原 — 細胞は、外界とのやりとりのために、さまざまなタンパク質を細胞の表面に提示しています。細胞が悪性化すると、提示するタンパク質の種類も変化してしまい、正常細胞ではみられないようなタンパク質を提示するようになります。こうした、がん細胞でしかみられないタンパク質は「がん抗原」と総称され、現在のところ、50～100種あると考えられています。免疫細胞の一種であるCD4やCD8は、こうしたがん抗原を認識するとともに、免疫刺激を司るシグナルによって活性化されることで、がん細胞を特異的に攻撃すると思われます。そこで私たちは、さまざまな種類のがん細胞を用いて、どのようながん抗原が提示されているのかを調べ、その構造の一部（エピトープ・ペプチド）をがんワクチンとして使おうと考えました。

ND — どのようにしてがん抗原を探されたのですか？

田原 — 実は、ピッツバーグ大学時代には、自分の手でがん抗原を探すことはしていませんでした。1999年に帰国し、医科研に着任することになったのですが、それが幸運な出会いを生みました。医科研のヒトゲノムセンターには中村祐輔先生がおられ、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析によって、がん細胞でのみみられる分子を探しておられました。「中村先生の研究は、がん抗原の探索にも使える」と思い、中村先生と私たちの共同研究として、新たながん抗原探しを始めることができたのです。具体的には、中村先生に、マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現解析によって、がん細胞でのみ高発現しているタンパク質群を見つけていただき、私たちが、そのタンパク群の一部である複数種のペプチドの中から、試験管内でヒトのCD8を誘導できるものを同定しました。最初に着手したのは大腸がんで、9割以上の患者さんに高発現しているがん抗原を見つけることができました。このような基礎研究結果を踏まえて臨床開発を計画し、臨床試験に使用しうる品質の大腸がんエピトープ・ペプチドを製造したうえで、2003年から医科研附属病院で臨床試験（第1相）を始めました^{1,2,3}。その後2004年には、私たちの研究が文部科学省の「がんトランスレーショナル・リサーチ・プロジェクト^{*4}」に採択され、現在は、私たちが同定した9種のエピトープ・ペプチドを用いて、順次、臨床試験を始めているところです⁴。

ND — 臨床試験は順調に進んでいますか？

田原 — 今のところ、大腸がん、胃がん、胃腸の肉腫、乳がん、食道がん、メラノーマなど、6種のがんを対象としています。これまでに手術や抗がん剤などによる標準的な治療を行ったも



田原秀晃 (たはら・ひであき) / 東京大学医科学研究所附属病院外科、同先端医療研究センター臓器細胞工学分野教授。1958年、神戸市出身。1983年大阪大学医学部卒業。大阪大学医学部第二外科、大阪府立成人病センターなどで外科研修。1991年よりピッツバーグ大学医学部外科に留学し、翌年より助教授。1999年、東京大学医科学研究所附属病院外科助教授として帰国し、翌2000年より現職。

外科研修後、大阪大学に帰学し腫瘍免疫の研究を始める。留学後、遺伝子治療も含めたがん免疫療法の基礎研究と臨床開発を進め、日本人として初めて、アメリカにおける遺伝子治療臨床試験を責任医師として開始。その後、サイトカインや樹状細胞の臨床応用を進める。帰国後は、新規腫瘍抗原ペプチドを同定し、それらを用いたワクチン療法などトランスレーショナル・リサーチを進めている。

の、予後がよくないと推定される患者さんに参加していただいています。腫瘍に対する免疫反応を誘導する治療ですので、ある程度以上の免疫能を保っていることが条件になります。1種類のペプチドを用いた臨床試験に参加していただく患者さんの数は6人くらいずつを予定して、さらに参加者を募っているところです。第1相の臨床試験では、安全性を確かめ、本当に免疫反応が誘導されるのかを確認するのが重要ですので、抗がん剤などの前治療終了後4週間以上が経過した患者さんに、1種類のワクチンを単独で投与し、ほかのがん治療は併用していません。投与前には、患者さんのがん細胞の遺伝子発現解析を行い、ワクチンに用いるがん抗原が確かに提示されていることを確かめています。安全性や効果についてはまだ発表できる段階にありませんが、今のところ、安全に行っており、今年中になんらかのデータが発表できればよいと考えています。

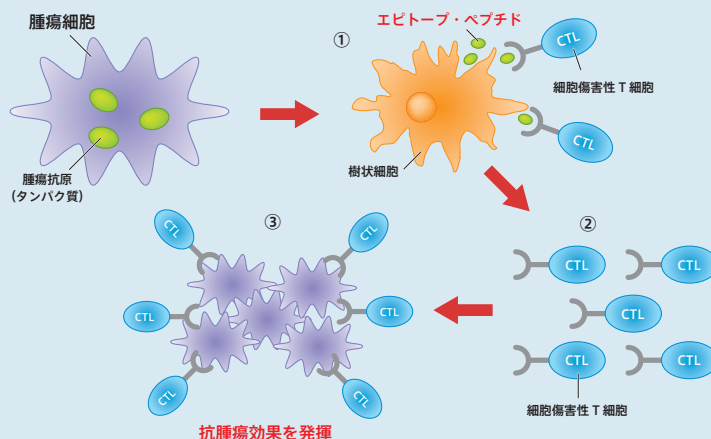
がんワクチン療法を企業化へのモデルケースに

ND — がんワクチン療法の展望について、どのようにお考えですか？

田原 — 固形がんで、外科手術で目に見える腫瘍は取り除いたものの、かなり高い確率で再発が予想される場合、手術後にワクチンを投与することによって、再発が抑えられるのではないかと考えています。5年生存率が少しでも延び、患者さんが元気でいられる時間を少しでも多く確保できれば、それが私たちにとって大きな喜びです。順調にいけば、第2相試験も私たちすることになりますが、そのときには抗がん剤とがんワクチンとの併用や、複数のがんワクチン投与もあり得るでしょう。「がんトランスレーショナル・リサーチ・プロジェクト」はあと2年続きますが、その間に基礎を固め、5年後にはこのワクチン療法がよいのか悪いのかを、はっきりさせる試験を始めたいと思います。

ND — 日本のがん治療について、どんなご意見をお持ちですか？

田原 — 欧米では腫瘍学が確立されており、外科医も内科医も情報や知識を共有することで臨床を行っています。冒頭でも述べたとおり、日本では長い間「外科医ががんを治療する」というのが一般的で、腫瘍学の概念がなかなか確立されませんでした。現在では、ようやく臨床腫瘍学会などができ、外科医も内科医もともに議論をする機運になってきました。このようななかで、学術機関に属する私たちががんワクチンの成功例を示し、そこに民間企業が加わることで、誰もが受けられるがんワクチン開発に結びつくとよいと思います。そして、私たちの試みが、



がんワクチンが効く仕組み。がんワクチン (エピトープ・ペプチド) を、樹状細胞あるいはワクチン作用を補助する薬剤とともに投与すると (①)、体内でがん細胞の増殖を抑制し、がん細胞を破壊する機能をもつ特定のリンパ球が増える (②)。これらのリンパ球が働くことにより、がんの再発や転移を防ぎ、進行を遅らせる効果がもたらされる (③)。

医薬分野の新技术を企業化に結びつける新たなモデルケースとなるとよいと思っています。これまで、何をしてもうまくいかなかった患者さんが、私たちのワクチンによって少しでも有意義な時間を持ち、患者さん自身が治療に納得できるようになること。それが私の目標であり、夢でもあります。

ND — ありがとうございます。

聞き手は西村尚子 (サイエンスライター)。

* 1 サイトカイン
多種多様な血球細胞の増殖と分化を制御する生理活性物質の総称。リンパ球や上皮系細胞、繊維が細胞など多くの細胞から産生される。免疫系の制御や炎症反応、細胞の複製、分化、恒常性の維持など、実に多くの機能をもつ。

* 2 IL-12 (インターロイキン -12)
インターロイキンはサイトカインの一種で、現在では 30 種以上に分類されている。そのうちの1つである IL-12 は、ナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) 刺激因子ともよばれ、NK 細胞を活性化したり、細胞傷害性 T 細胞を誘導できる免疫反応 (Th1 反応とよぶ) を促進するなどの機能をもつ。

* 3 臨床試験
「臨床試験」とは、新しく開発された薬が医薬用薬品として国の許認可を得るために行われるもので、いくつかの段階がある。いちばん最初に前臨床として動物実験が行われ、その後人における試験 (治験) に入る。治験には第1相から第3相までである。第1相試験は、健康者を対象として行われるが、抗がん剤などに関しては例外的に患者を対象とする。

* 4 がんトランスレーショナル・リサーチ・プロジェクト
トランスレーショナル・リサーチとは、基礎研究のすぐれた成果を次世代の診断・治療法の開発につなげるための橋渡し研究をいう。文部科学省では平成 16 年度から、がん免疫療法や分子標的治療法などにおけるトランスレーショナル・リサーチの推進を目指すプロジェクトを開始した。

1. Uchida N. et al, *Clinical Cancer Research* **10**, 8577-8586 (2004)
2. Watanabe T. et al, *Cancer Science* **95**, 498-506 (2005)
3. Mushiroda T. et al, *Cancer Science* **97**, 411-419 (2006)
4. <http://www.gan-science.net>