

免疫療法に期待する食道癌治療

大阪大学 消化器外科 土岐 祐一郎

はじめに

癌治療は手術療法、化学療法、放射線療法の3大療法を中心に行われている。私の専門とする食道癌では古くから3者を利用した集学的療法が盛んで、最近の国内外の臨床試験の結果より3者を使い分けする基本コンセプトはほぼ確立したと思われる。しかし、一方でこの3者による集学的治療にも限界が見えてきており、次なるブレイクスルーとして免疫療法に期待する声は極めて大きい。一方で、近年立場上に食道癌の治療にかかわることも増え、医師主導治験（現在進行中）を2件、企業主導治験を3件行ってきた。このうち通常の抗がん剤の治療は企業主導の1件のみであり、しかも適応拡大に関するもので新薬の開発ではない。残り4件はすべて免疫療法の新薬開発である。食道癌は患者が少ない、治療生存期間が短いなどマーケットが小さいことから製薬企業からはほとんど無視されているのに何故か免疫療法だけから熱いラブコールを受けているのである。ひがみ根性でどうせやるなら大腸癌や乳癌でやればいいのかと思ってしまう。

なぜ免疫療法は食道癌なのか？

その理由であるが、いまさら、「難治癌だから保険承認が甘いはずだ、食道癌を通して大腸癌・乳癌でもうけよう」などと都合の良いことを考える人はいない。やはり、食道癌に有利な科学的な根拠・仮説があるはずである。最も考えられるのは扁平上皮癌という組織型は免疫原性が高いという仮説であろう。古来Weinbergの時代から免疫療法といえば黒色腫と腎癌である。また標準治療として実用化されている免疫治療といえば膀胱癌におけるBCG注入療法であろう。メラノサイトとは扁平上皮の親戚みたいなものであるし、移行上皮も非常にしばしば扁平上皮化生を起こす。一方、腺癌関係で免疫療法が著効するというのはあまり聞いたことがない。われわれはNY-ESO-1という癌精巢抗原を研究テーマにしているが、この抗原は食道癌のみならず、胃癌、乳癌、前立腺癌など腺癌、

扁平上皮癌、移行上皮癌などさまざまな癌種で20%~30%の割合で発現する。ある日の大阪大学附属病院の全血液検体（廃棄予定のもので、入院外来、良性悪性すべて含む）でNY-ESO-1抗体を測定したところ1,041検体中5例でNY-ESO-1抗体の強陽性を認め、それが食道癌2例、肺癌（扁平上皮）1例、膀胱癌（移行上皮）1例、尿管癌（移行上皮）1例であった。大学病院全体なので背景にどれぐらい癌患者がいるのか、抗体陽性者に本当にNY-ESO-1抗原の発現はあったのかなど背景因子のまったく分からないjunk dataである。しかし、いずれにせよ抗体を産生するというのは免疫反応が強く起きているということである。恐らく大学病院には数百人の癌患者の検体があるはずだが、その中でNY-ESO-1抗体陽性者が特定の組織型に集中しているというのは興味深いことである。よく似た現象でp53抗体もいろいろな癌で遺伝子変異を起こしているが、やはり食道癌で陽性率が高いというのもよく知られている。食道癌は免疫応答反応を強く起こしているに違いないと多くの免疫学者が推測する所以である。

話は変わるが、太った人とやせた人となりやすい癌の種類が違うという報告は多い。前者は大腸、前立腺、肝など、後者は肺、胃などであろう。食道癌というと腺癌は肥満による癌の代表で扁平上皮癌はやせと強く関係した癌の代表であり、180%反対方向を示す興味深い癌である。私の独断に満ちた仮説によると太った人がかかる癌は炎症をベースにしており、アスピリンやCOX2阻害剤が予防に有効である。やせた人がかかる癌は免疫力の低下が関与していると考えている。胃癌は慢性胃炎だから炎症だろうと思われるだろうが、胃癌に関係するのは炎症ではなく萎縮である。萎縮性胃炎の多くの人は栄養障害を伴っている。またピロリ菌により免疫力が低下するという有名な研究もある。ということで胃癌にかんしても、残念ながら私の仮説を翻すほどの証拠はない。

そうなるとやせを是正することが免疫低下をベースにした癌を予防するために有効かもしれない。また都

	研究代表者	施設	タイトル
1	醍醐弥太郎	滋賀医科大学	標準療法不応の肺がんに有効な新規がんペプチドワクチン療法の開発と創薬展開
2	杉山 治夫	大阪大学	肺癌に対する WT1ペプチド免疫療法の開発
3	佐藤 昇志	札幌医科大学	難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発 5
4	珠玖 洋	三重大学	CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第II相臨床試験
5	中面 哲也	独立行政法人 国立がん研究センター	小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発
6	岡 正朗	山口大学	進行・再発肺癌に対する新規エピトープペプチドカクテル療法と標準化学療法の併用効果を検討する多施設共同第I/II相臨床試験
7	山上 裕機	和歌山県立医科大学	肺癌に対する術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法の開発
8	野口 正典	久留米大学	去勢抵抗性前立腺がんに対する新規がんペプチドワクチン療法開発のための第I相・第II相（前半）臨床試験
9	上田 龍三	愛知医科大学	固形がんに対する抗CCR4抗体療法第Ia/Ib相医師主導治験

合の悪いことにやせをベースにした食道癌や胃癌では手術をすると食事の問題でさらにやせが進行してしまう。これらの癌では癌にならないためにも癌を治すためにも栄養療法が重要になるであろう。

免疫療法はどこへ行くのか？

末期癌の患者は薬をもすがる思いで免疫療法を頼みにする。細胞療法になると自費診療で300万円ぐらいが相場であろうか、命の代償としては分子標的薬に比べても決して高い金額ではない。つまり、夢を見るお金としては高すぎるが本当に効くなら決して高くはないということである。レベルの高いエビデンスが欲しい、医師も患者も役所もそう思っている。国策としても癌免疫療法が本当に有効なのかどうか？ わが国発の創薬になるのかどうか？ に注目している。きちんと治験でやりなさいということで厚労省は医師主導治験を支援している。現在進行する「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん分野）」の20のプロジェクトのうち9つががん免疫療法に関するものである（表）。この中には中村祐輔教授がDNAマイクロアレイで同定した癌で高発現する遺伝子に対するペプチドワクチン療法も含まれている。新規の遺伝子を標的に癌治療を考えると、機能・メカニズムを解明して分子標的薬として阻害剤を開発する方法もあるが、一気に癌ワクチンとして免疫細胞に攻撃させるという手法の方が臨床応用に近いのかもしれない。

現在の免疫治療開発には幾つかの課題がある。第一には治療モデルで、多くの抗がん剤と同様に進行再発癌に対する腫瘍縮小率で評価しようとする手法は適切ではないとされている。免疫療法では実験レベルでも免疫細胞と癌細胞の数の比率が重要である。従って進行再発のように腫瘍量の多い状態ではなく、術後再発のように微量に存在する癌を標的にすると効果が高いと考えられている。しかし現在の保険承認薬の開発システムでは進行再発から術後補助療法というのが通常であり、いきなり補助療法の三相試験というのはハードル

が高い。第二には特にワクチン療法の場合効果が発現するまで時間がかかり通常の化学療法の効果としてはPDと判定されやすいこともある。OSや長期評価が必要になってくる。第三にはバイオマーカーとしての腫瘍抗原の発現率が必ずしも高くないことなどがあげられる。

ところが今、免疫療法の世界で革命が起きつつある。これまで癌免疫療法には腫瘍特異抗原を用いるのが有効だと思われていたが、腫瘍抗原に頼らない非特異的な免疫賦活療法が素晴らしい効果を上げている。2010年にTCR反応を抑制するCostimulatory SignalであるCTLA4を阻害する抗体イピリムマブ ipilimumab が黒色腫に対して有意な生存率の改善効果を上げFDAに承認されたのである。少し古くなるが2006年に同じCostimulatory Signalを刺激する抗CD28抗体の治験でサイトカインストームによる恐ろしい副作用が報告されて以来、私は非特異的な免疫を刺激すると恐ろしいことが起きると思っていた。イピリムマブも確かに自己免疫など相当な副作用があるが、それを補うのに十分な抗腫瘍効果があったのである。

さらに驚いている間もなく2012年に同じくCostimulatory Signalを制御する抗PD-1 (Programmed cell death 1) 抗体の有効性が発表された。PD-1は京都大学で発見された分子でわが国発の創薬である。これまでの免疫療法と異なるのは、その効果でRECISTによる客観的奏効率が非小細胞肺癌で6～32%、転移性悪性黒色腫で19～41%、腎癌で24～31%と通常の抗がん剤と同じ判断基準を持っても十分互角以上に戦える縮小率を示したのである。さらに通常の抗がん剤のような耐性出現はなく、ほとんどの腫瘍反応は持続的であったという。

現在の医師主導治験が有力な創薬になるのか？ PD-1抗体がわが国の臨床の場に出現したらどうなるのか？ など今の免疫治療には目が離せないトピックスが満載されている。そして免疫治療が抗がん剤には恵まれていない食道癌患者の福音となることを切に期待している。