

T細胞輸注療法の歴史

池田裕明

Hiroaki IKEDA

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍医学分野 教授

はじめに

免疫チェックポイント阻害療法の臨床的成功は、がん免疫療法に対する臨床医、研究者、企業、患者の向き合い方を劇的に変えつつあり、その影響は今後さらに大きくなる様相を呈している。しかしながら、現在の抗PD-1/PD-L1抗体や抗CTLA-4抗体による治療の有効率は多くのがん種で10～30%程度であり、免疫チェックポイント阻害療法抵抗性がんの治療法の開発が喫緊の課題である。われわれが病院で目にするがんは免疫による監視機構¹⁾をすでに何らかの機序により逃れて発生/成長してきたがんであると考えられる。免疫チェックポイント阻害療法が良く効く患者は遺伝子変異に代表される良いがん抗原をもち、がん反応性T細胞の誘導が体内で起こる。腫瘍組織へそのT細胞がよく浸潤しており、チェックポイント分子がT細胞による腫瘍の破壊を邪魔していたと考えられる。それに対して免疫チェックポイント阻害療法抵抗性がん患者にはがん特異的なT細胞の体内誘導がうまく起こっていないケースが多く含まれると考えられ、がん特異的なT細胞を体外で人為的に大量に作製して患者に輸注するT細胞療法はこのような患者にも有効性が期待される治療法である。

本Cancer-Immunological Topicsの中で「T細胞輸注療法」に関するトピックスを年4回に分けて報告して行く予定である。初回である今回はまず、T細胞輸注療法のこれまでの歴史を概観してみたい。

TIL療法

切除された腫瘍片に浸潤するリンパ球を分離抽出し、

そこに多く含まれる腫瘍反応性T細胞を体外で増殖培養後に患者に輸注する治療法—腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocytes : TIL)療法—が1990年代半ば頃から精力的に試みられてきた(図1)。米国立がん研究所(National Cancer Institute : NCI)のRosenbergらのグループは、進行期の悪性黒色腫(メラノーマ)患者を対象にTILの輸注療法を実施し、49～72%の患者にRECIST基準で完全寛解(complete remission : CR)または部分寛解(partial remission : PR)の有効性を報告している²⁾。骨髄浸潤リンパ球を用いた多発性骨髄腫患者の治療によって、体内腫瘍細胞の顕著な減少と無増悪生存の延長が報告されているが、これはTIL療法と同様のコンセプトをもった造血器腫瘍への拡大と考えることが可能であろう³⁾。

TCR-T細胞療法

TIL療法の実施には、患者のがん組織より抽出したリンパ球から、がん反応性リンパ球を短時間に大量に誘導する必要がある。この技術は現時点ではほぼメラノーマのみで可能であり、それ以外のがん種では効率がきわめて悪く実用化が困難である。多くのがん種の患者に腫瘍特異的なT細胞輸注療法を提供する方法の1つとして、がん抗原特異的なキラーT細胞クローンから得られたT細胞受容体(T cell receptor : TCR)遺伝子を患者末梢血リンパ球に遺伝子導入し輸注する方法—TCR-T細胞療法—が開発されている(図1)。現時点で最も成功した臨床試験の1つとして、がん精巢抗原であるNY-ESO-1を標的とした高親和性TCRを用いた治療がある。滑膜