

免疫療法が がん治療を変える！

香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学
門脇 則光

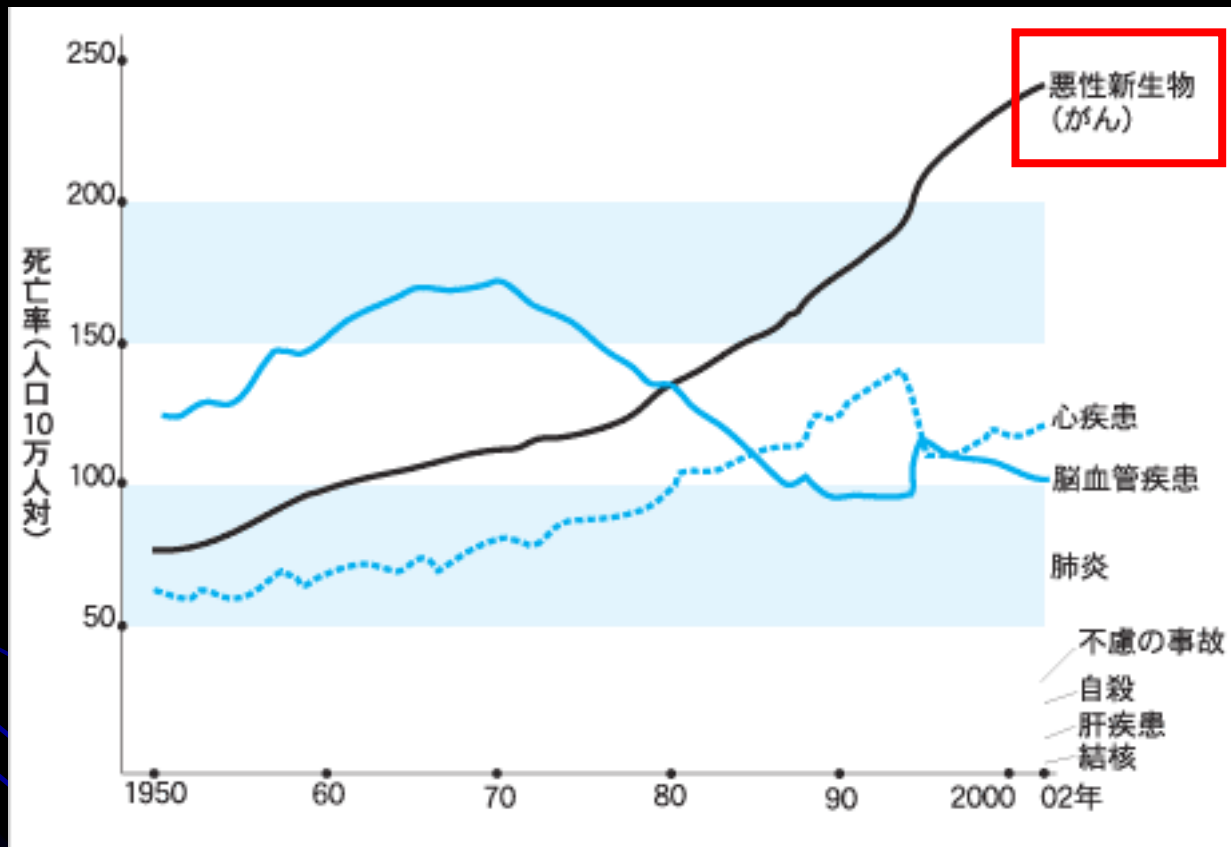
第7回 高松赤十字病院 学術講演会

2017年6月7日 高松

がん免疫療法



日本人の死因



高齢化に伴って、がんは増え続ける。

求められるがん治療

からだにやさしく

治る治療

がん細胞だけをやっつける治療

「がん特異的」な治療

新たながん薬物療法が開発されている

1. 手術

2. 放射線療法

3. 化学療法

4. 分子標的療法

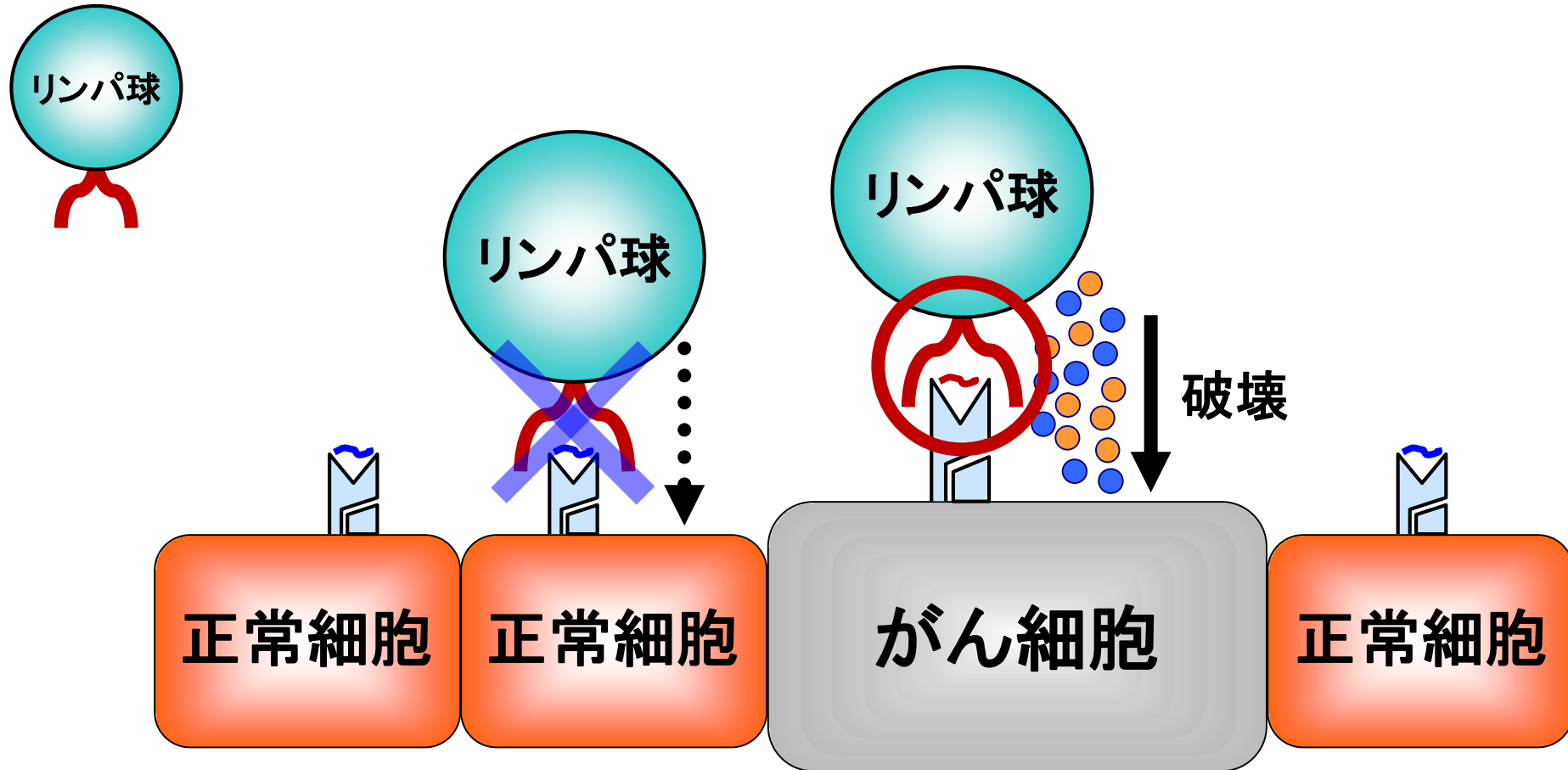
5. 抗体療法

6. 免疫療法

三大治療法

新しい薬剤は「がん特異性」が高い

免疫は抗原特異的



「抗原」 免疫の攻撃対象になる分子

■ **がん免疫のしくみ**

■ **がん免疫療法**

➤ **歴史**

➤ **実際**

➤ **これから**

■ がん免疫のしくみ

■ がん免疫療法

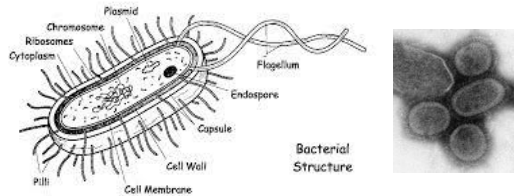
➤ 歴史

➤ 実際

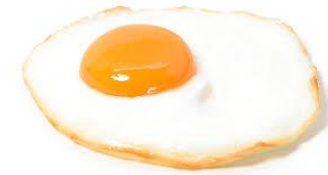
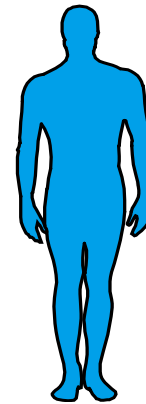
➤ これから

「免疫」とは？

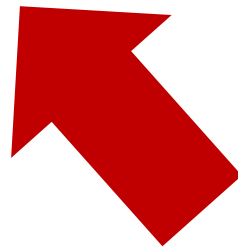
有害なもの



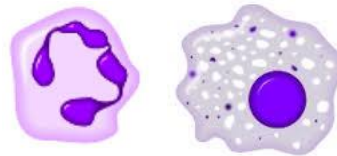
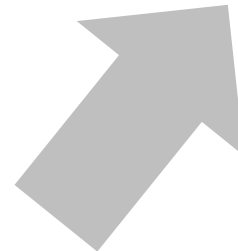
無害なもの



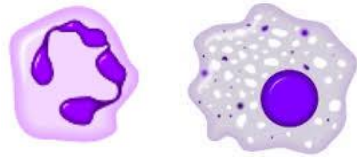
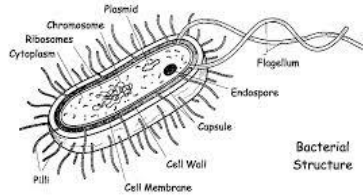
攻撃する



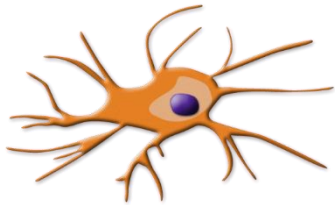
攻撃しない



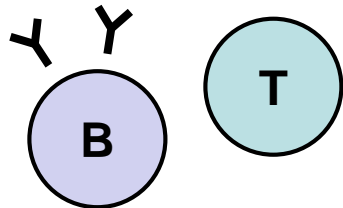
免疫の骨組み



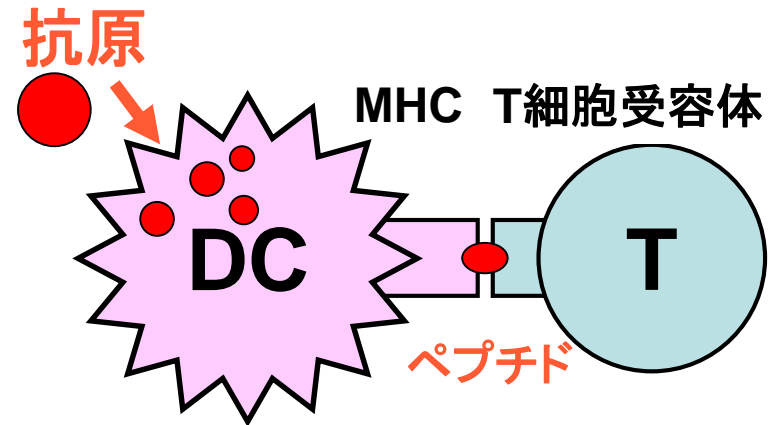
自然免疫



樹状細胞



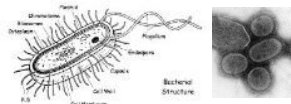
獲得免疫



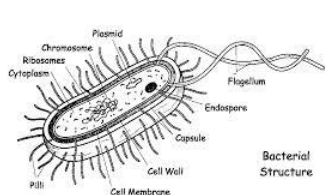
(DC: dendritic cell)

T細胞に対する最も強力な抗原提示細胞

攻撃対象をどうやって見分ける？



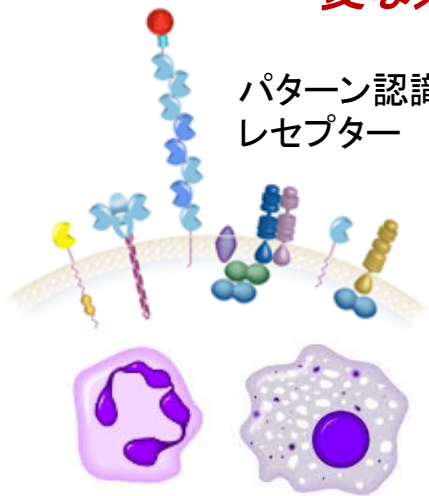
自然免疫系



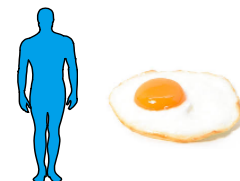
リポ多糖
ペプチドグリカン

...
変な分子

パターン認識
レセプター

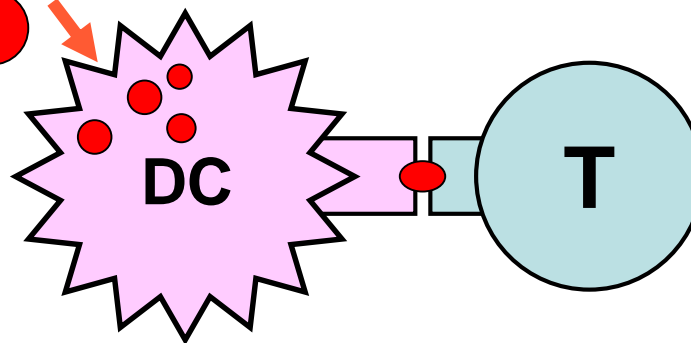


微生物特有の物質



獲得免疫系

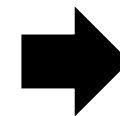
抗原



自己抗原



普段から暴露されている
非自己抗原

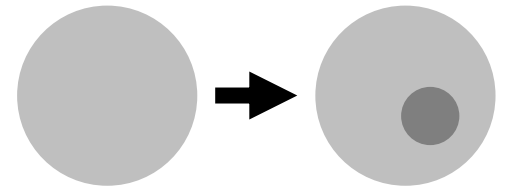


免疫寛容
(トレランス)

出会ったことがない物質

がん細胞は...

自己の細胞が少し変わっただけ



微生物特有の物質をもっていない
出会ったことがある

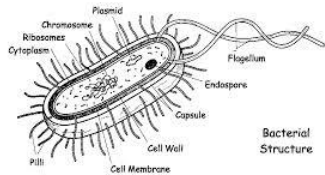


普通は免疫反応は起こらない

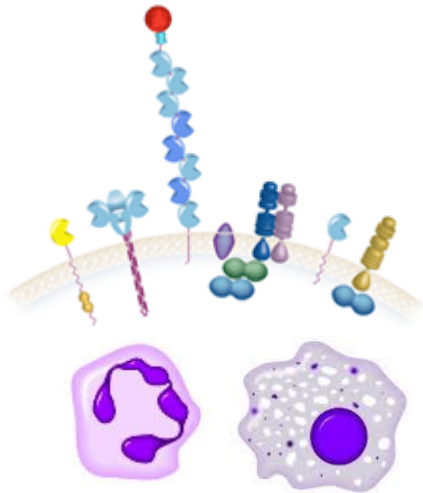
バランスを崩してがん免疫を起こす

自然免疫系

獲得免疫系

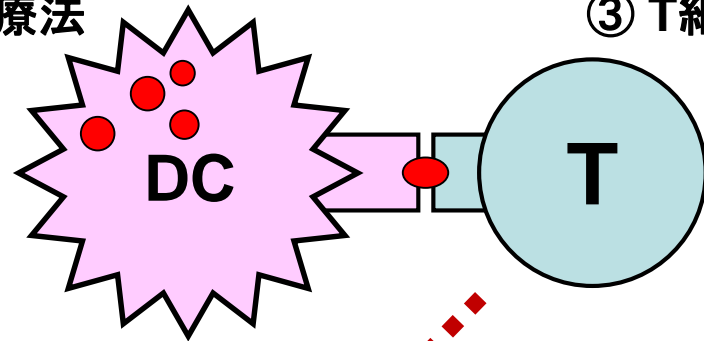


① アジュバント
(免疫賦活剤)



② DC療法

③ T細胞療法



抗腫瘍免疫

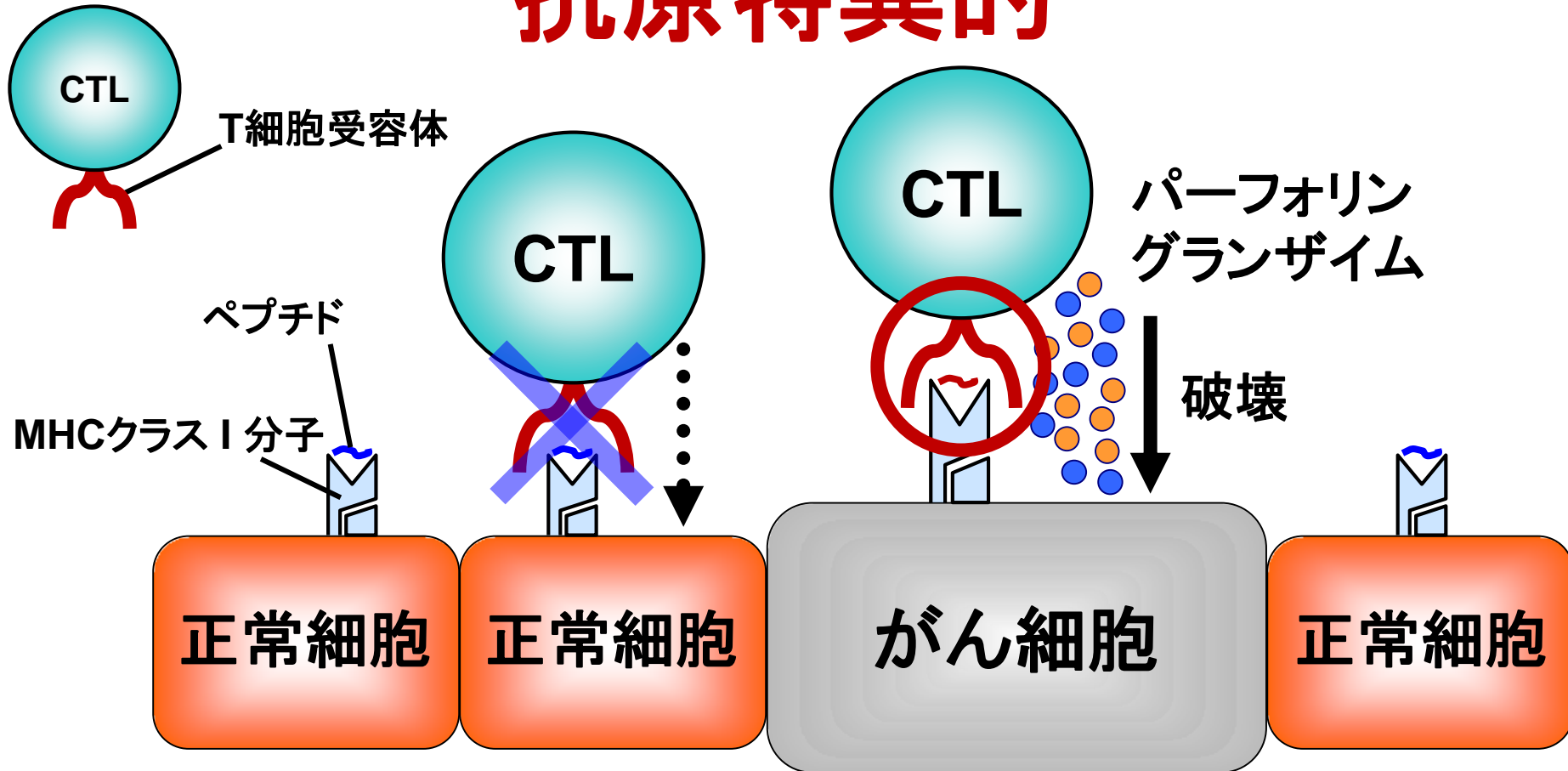
がん

がん抗原



CD8⁺ 細胞傷害性T細胞 (Cytotoxic T Lymphocyte: CTL)

抗原特異的



■ がん免疫のしくみ

■ **がん免疫療法**

➤ **歴史**

➤ 実際

➤ これから

Coley's toxin

がん免疫療法のはじまり



William Coley
(active carrier 1891-1936)

熱処理したレンサ球菌＋セラチア菌

	全症例数	5年無病生存率
軟部肉腫	104	54 (52%)
腎癌	6	3 (50%)
リンパ腫	50	19 (38%)
睾丸腫瘍	18	6 (33%)
メラノーマ	6	1 (17%)
乳癌	14	2 (14%)
結腸癌	2	0 (0%)

微生物特有の物質



がん免疫療法



CANCER
IMMUNOTHERAPY

BREAKTHROUGH OF THE YEAR
2013



Breakthrough

1. 受容体遺伝子導入T細胞療法
2. 免疫チェックポイント阻害薬

■ がん免疫のしくみ

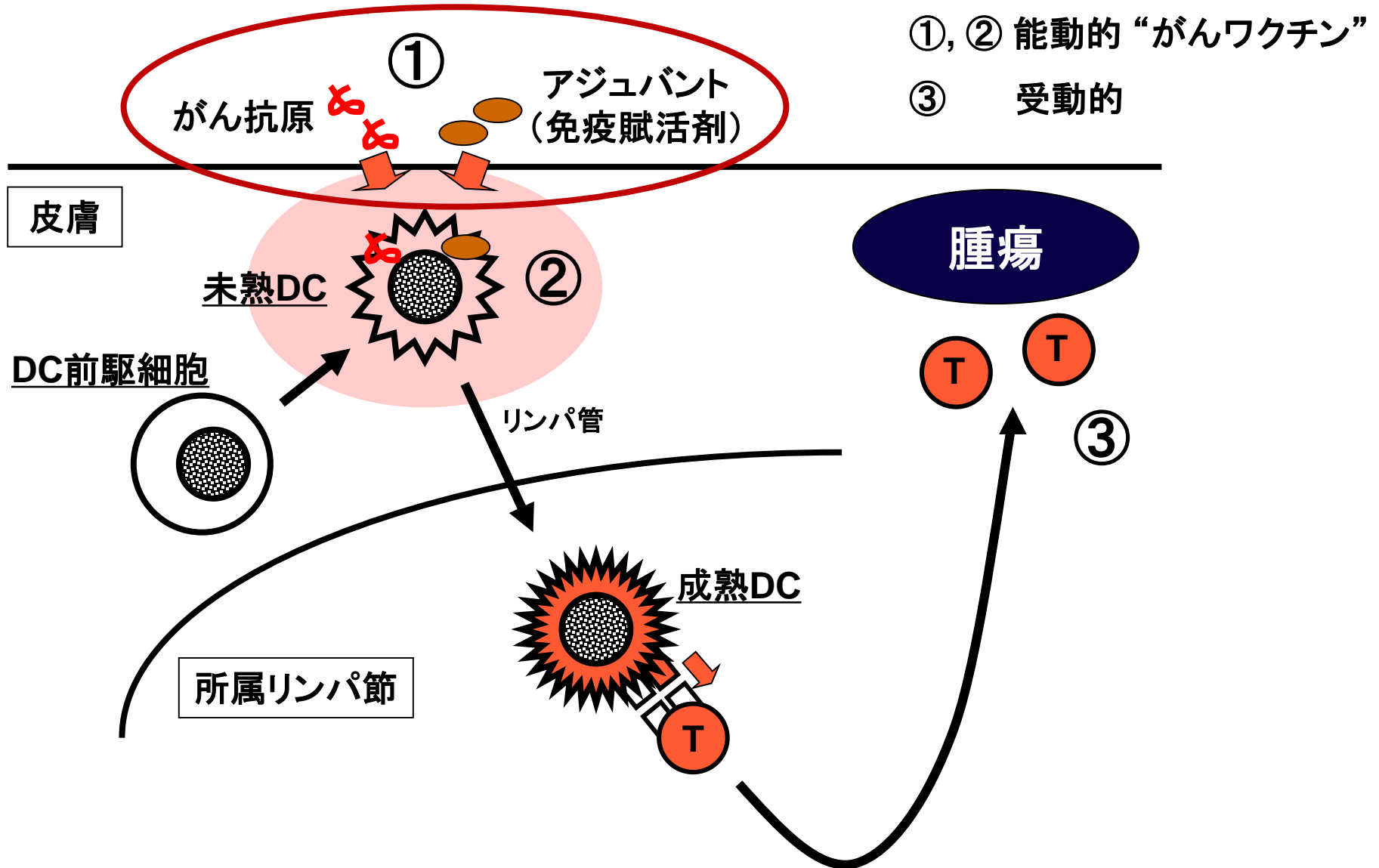
■ **がん免疫療法**

➤ 歴史

➤ **実際**

➤ これから

がん免疫療法



がん抗原

腫瘍特異性

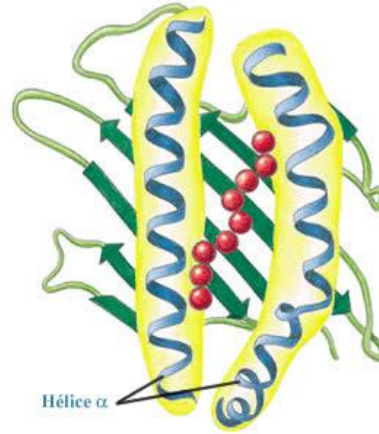
抗原	がんの種類
<u>腫瘍特異抗原</u> BCR/ABL融合蛋白	慢性骨髄性白血病
<u>がん精巢抗原</u> MAGE, NY-ESO-1	メラノーマ、各種がん
<u>組織特異的自己抗原</u> チロシナーゼ	メラノーマ
<u>過剰発現した自己抗原</u> HER2 WT1 CEA	乳がん、卵巣がん 急性白血病、各種がん 大腸がん

ペプチドワクチン

ペプチド + アジュバント



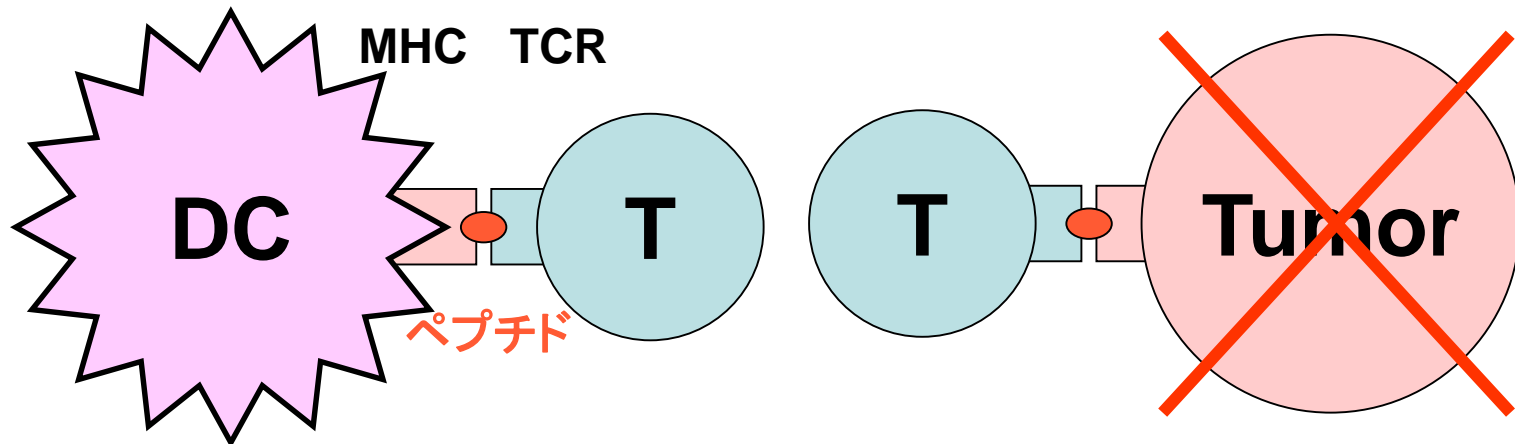
8-10 アミノ酸



ペプチド

- 作るのが簡単。
- 安価。

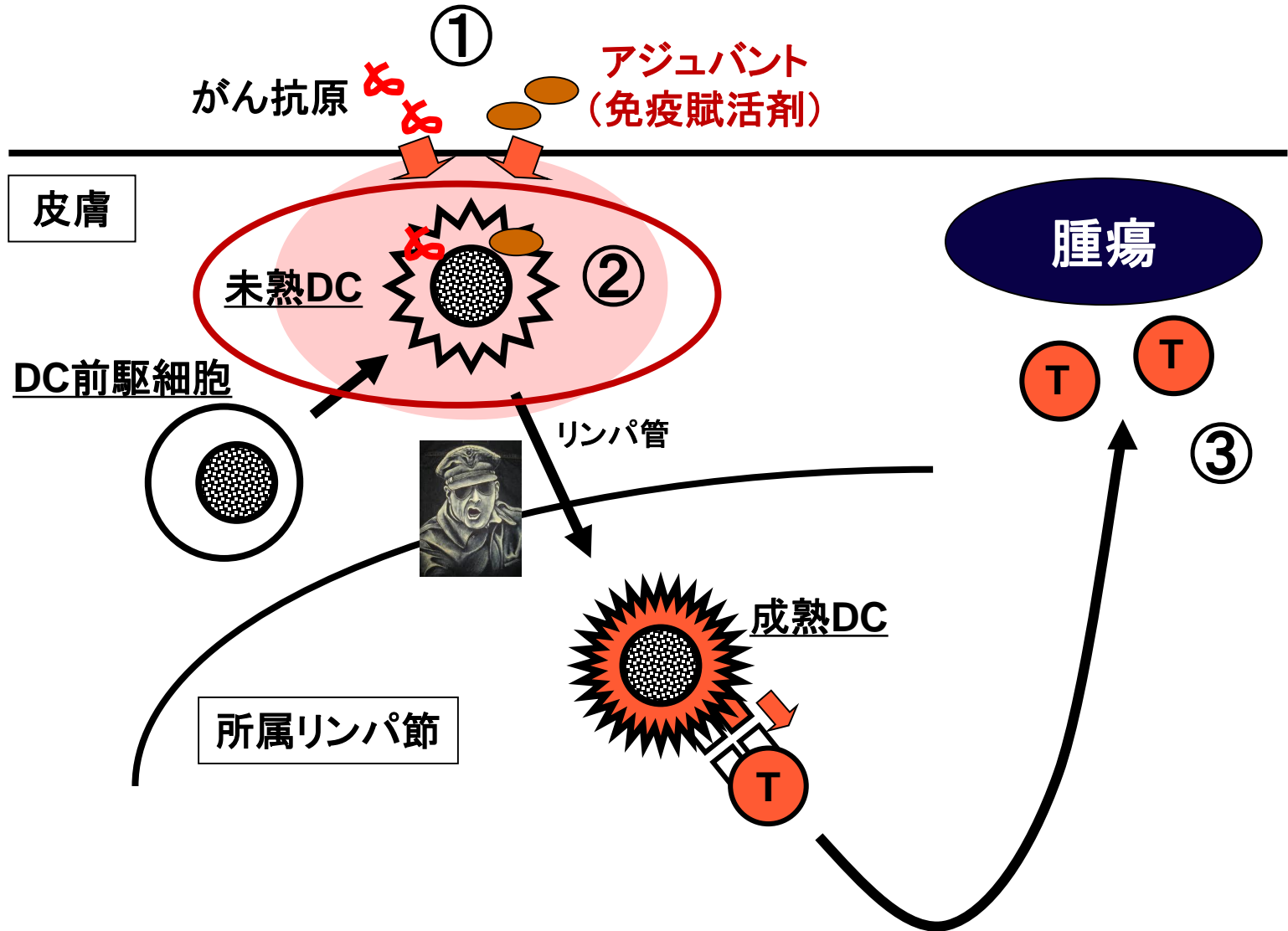
MHC class I



進行がんに対するペプチドワクチンの成績

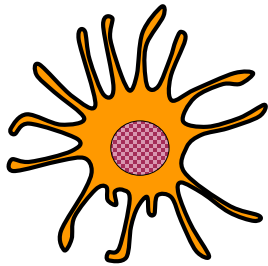
癌種	ワクチン	全患者数	奏効
メラノーマ	Tyrosinase + GM-CSF	16	0
メラノーマ	Peptide in IFA or on DC	26	3
メラノーマ	MART-1 + IL-12	28	2
前立腺がん	Peptides	10	0
メラノーマ	Peptides on PBMC + IL-12	20	2
乳がん	Telomerase	7	0
子宮頸がん	HPV16 E7	17	0
大腸がん	Peptide in IFA	10	0
いろいろながん	NY-ESO-1	12	0
いろいろながん	Ras in DETOX adjuvant	15	0
いろいろながん	Peptides in IFA	14	0
		175	7 (4.0%)

がん免疫療法

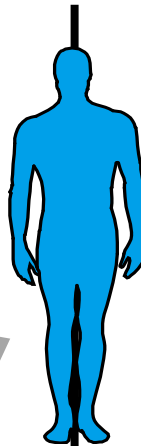


DCワクチンの方法

④ 投与

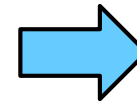
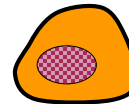


皮内投与

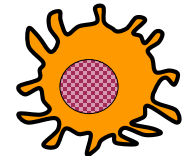


① DCの誘導

単球



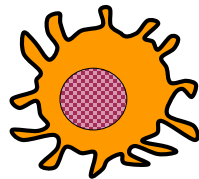
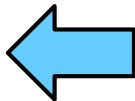
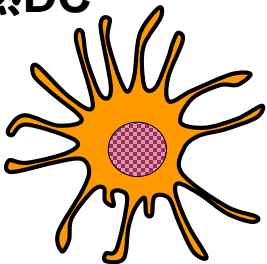
未熟DC



GM-CSF + IL-4

③ 成熟刺激

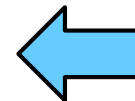
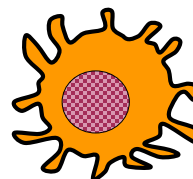
成熟DC



炎症性サイトカイン
菌体成分

② 抗原の添加

未熟DC



ペプチド
腫瘍溶解物
アポトーシス細胞

メラノーマに対する ワクチン療法の治療成績

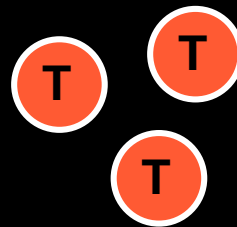
がんワクチン	全患者数	奏効患者数	奏効率(%)
ペプチドワクチン	410	11	2.7
ウイルスベクター	160	3	1.9
サイトカイン遺伝子 導入がん細胞	43	2	4.6
樹状細胞	116	11	9.5

ペプチドワクチン、DCワクチンだけでは効果不十分

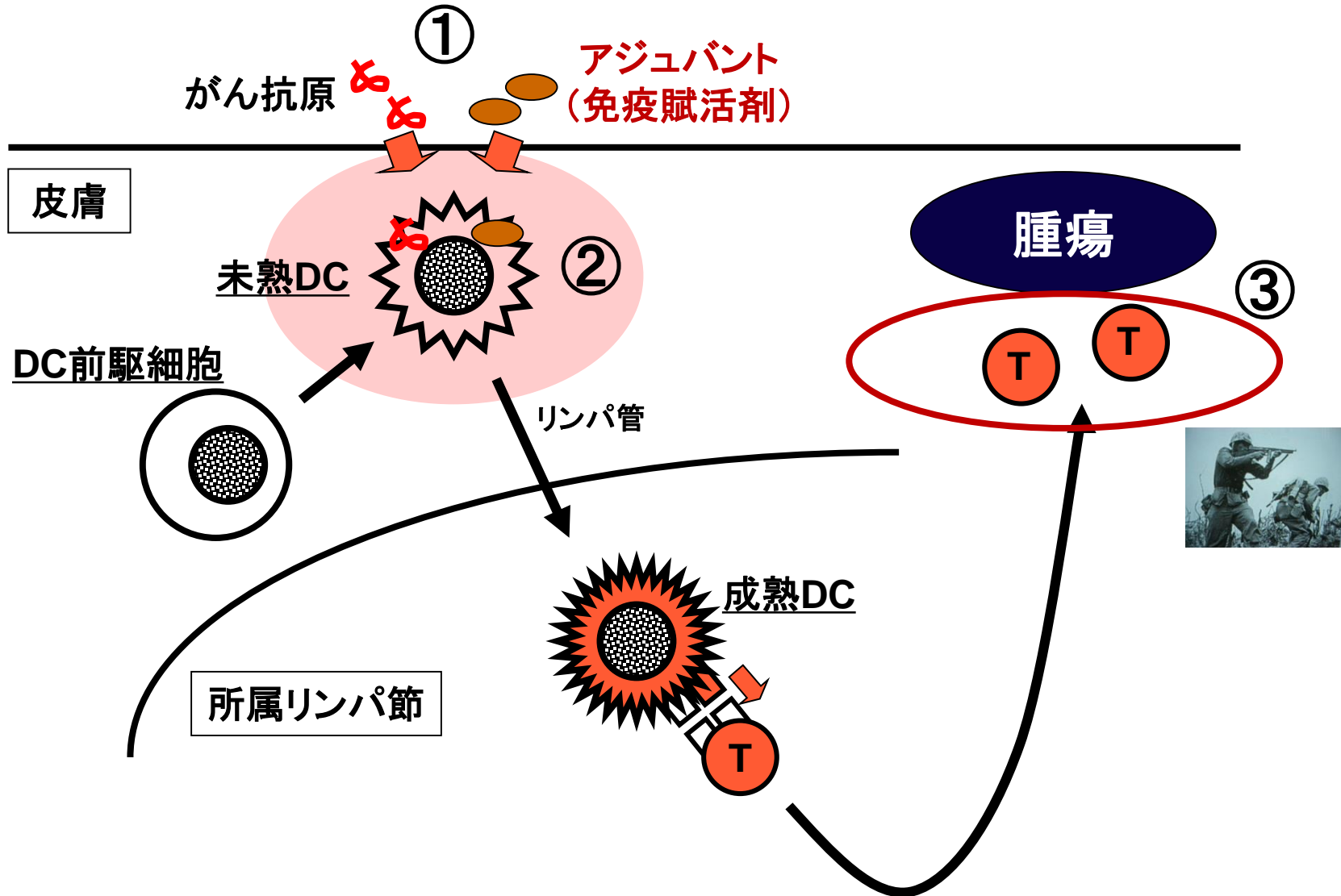
何が足りない？



- 腫瘍を攻撃するT細胞の絶対数が足りない。

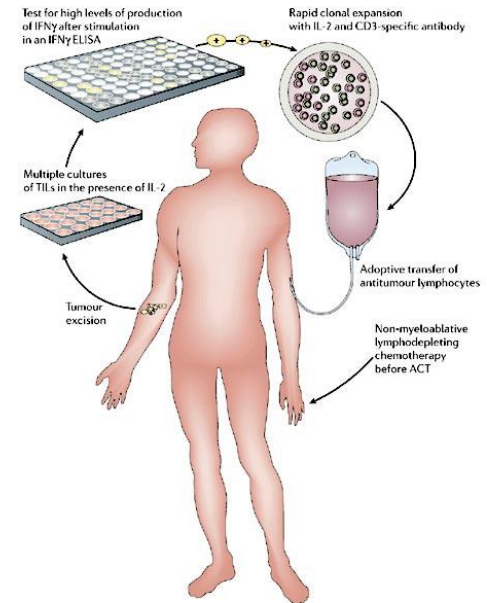
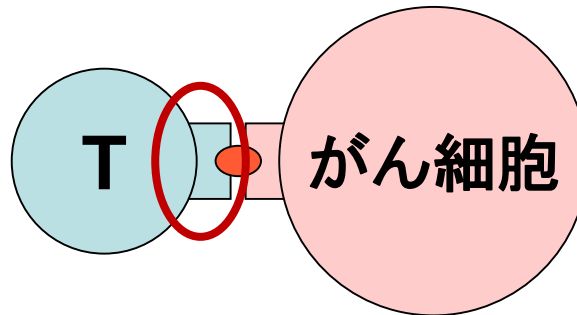


がん免疫療法



T細胞の養子免疫療法 (Adoptive T cell therapy)

- T細胞を体外で増やし、投与する。
- 昔：腫瘍浸潤T細胞
- 今：遺伝子改変T細胞



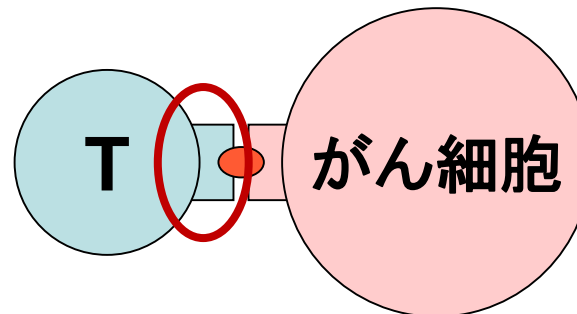
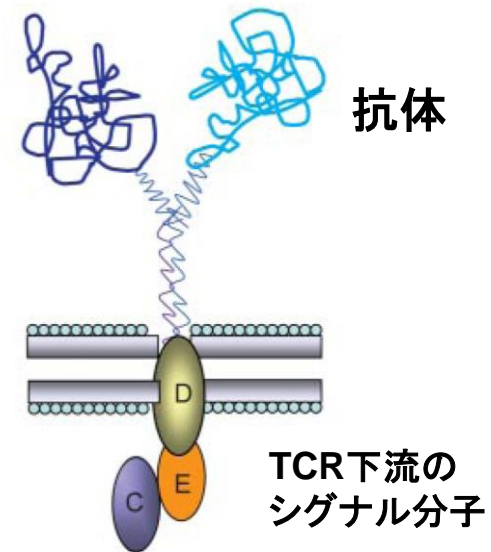
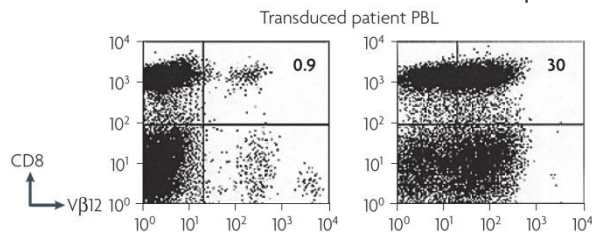
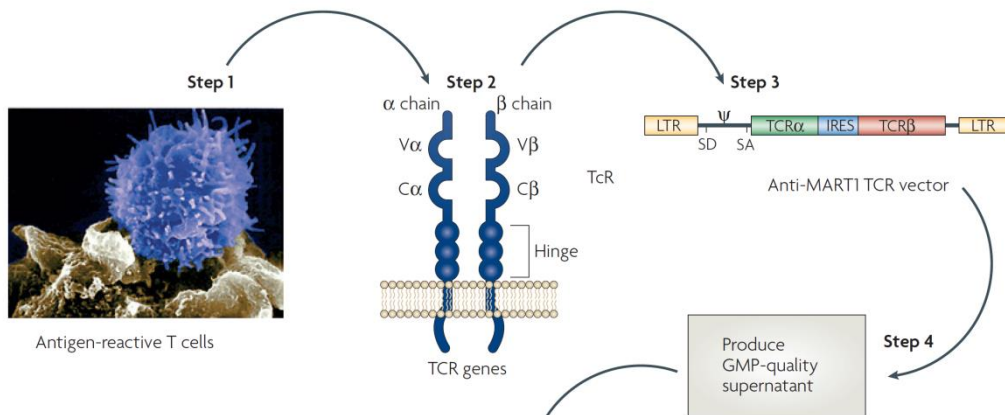
受容体遺伝子導入T細胞療法

T細胞受容体 (TCR)

TCR: T cell receptor

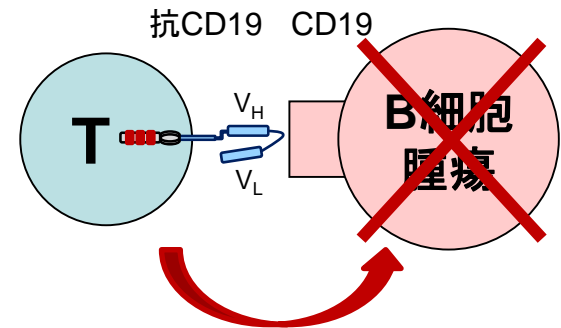
キメラ抗原受容体 (CAR)

CAR: chimeric antigen receptor

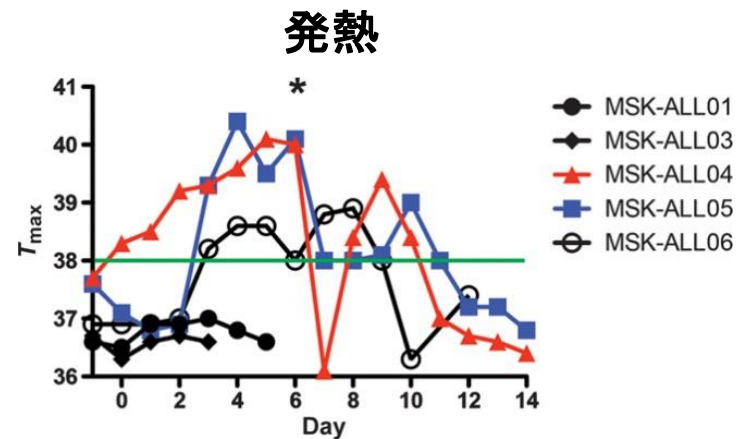
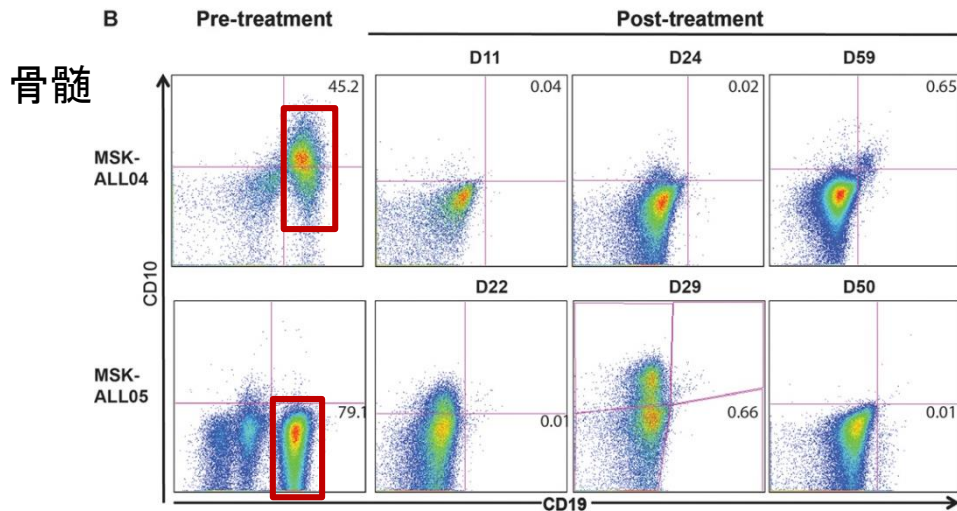


抗CD19 CAR T細胞療法

- 再発・難治性の急性リンパ性白血病 30名
- 90% 完全寛解！ (NEJM 371: 1507, 2014)
- 重篤な有害事象
 - Cytokine release syndrome (CRS)



素早い効果！ 持続的な効果！



BiTE[®] antibody (Bispecific T-cell Engager)

Blinatumomab (α CD3 x α CD19)

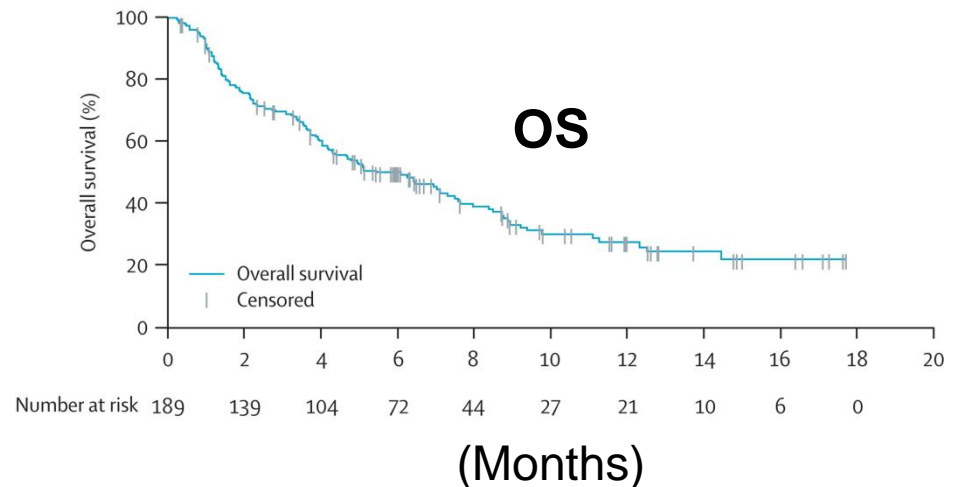
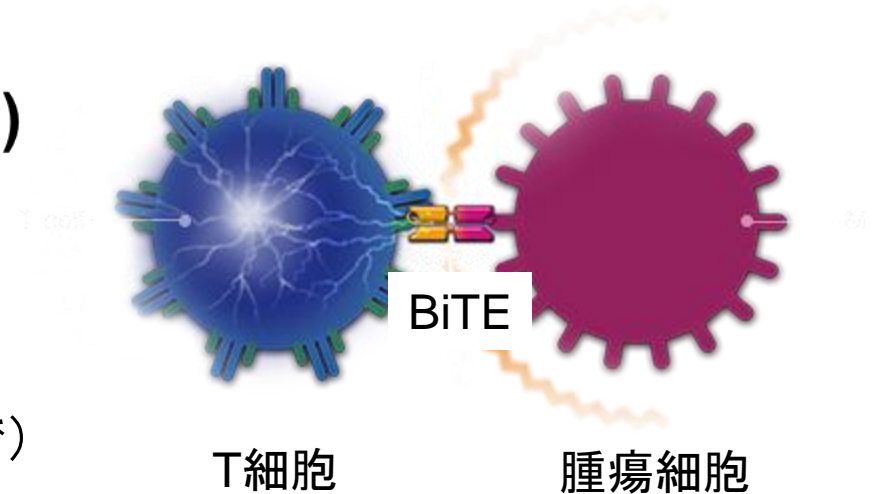
Phase II

再発・難治性B-ALL 189例

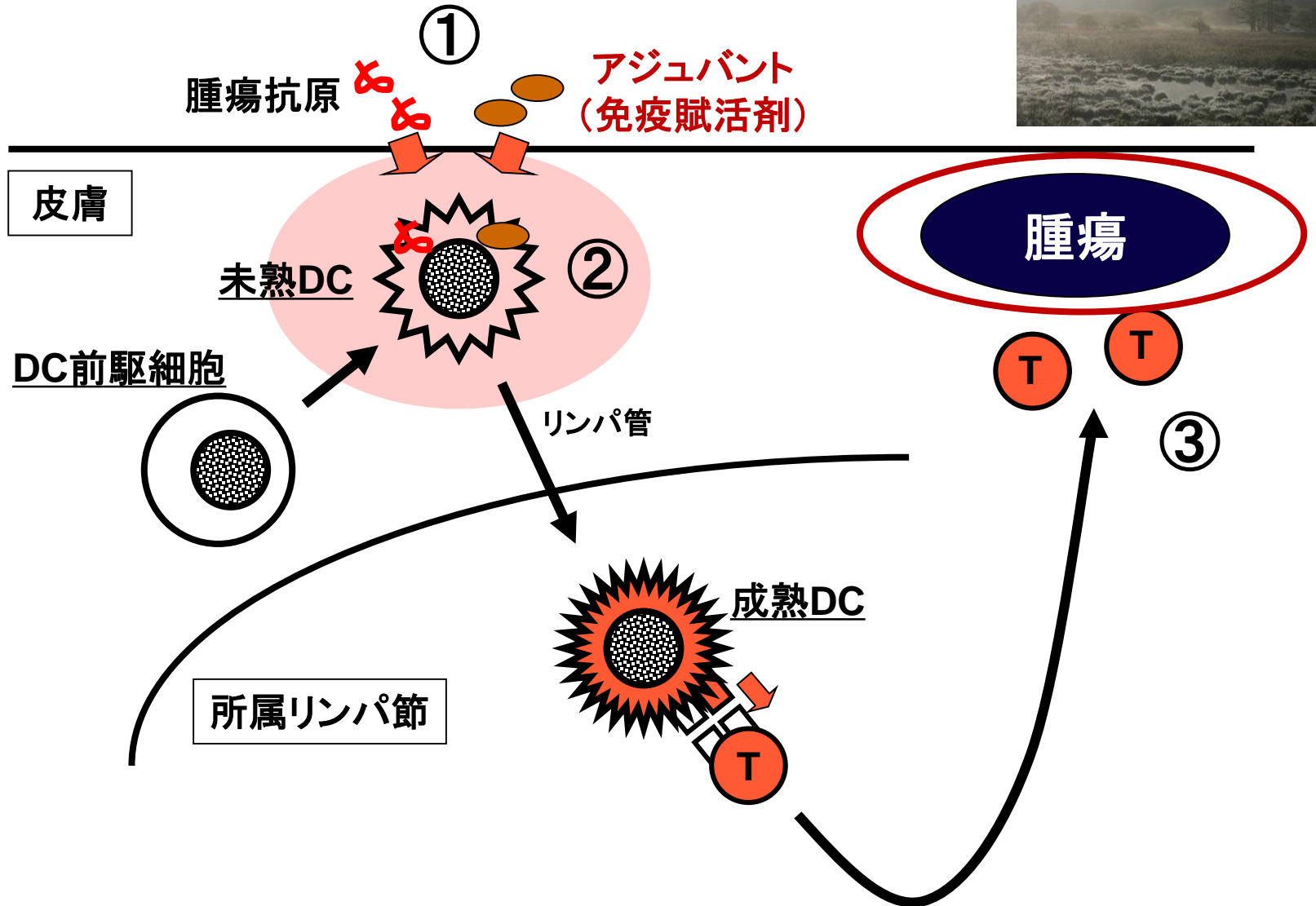
4週間持続静注 6週間毎 (5サイクルまで)

CR 43%

OS中央値 6.1か月



がん免疫療法



免疫反応を抑制する因子

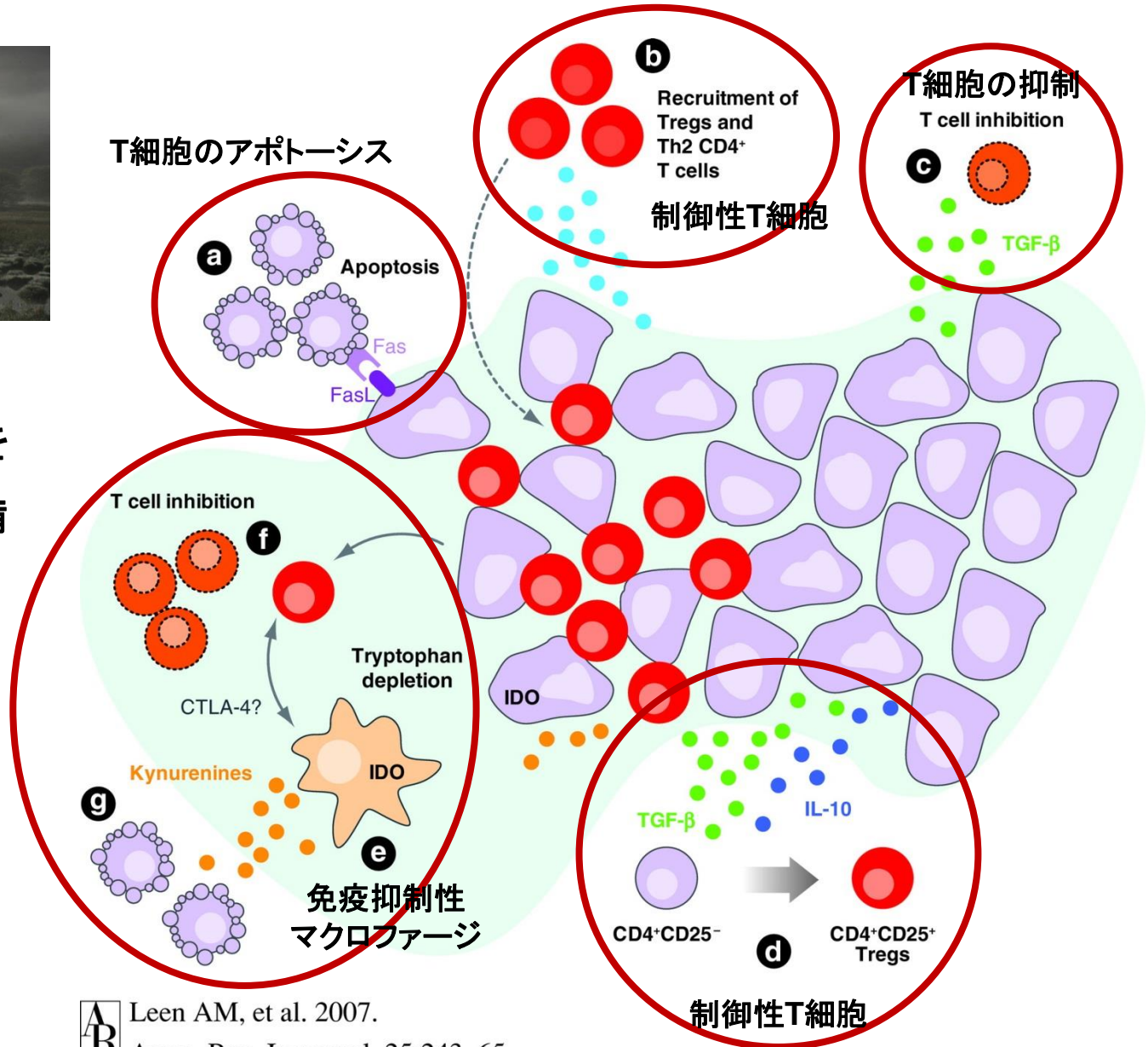


免疫反応の行き過ぎを防ぐために生理的に備わったしくみ

(免疫チェックポイント)

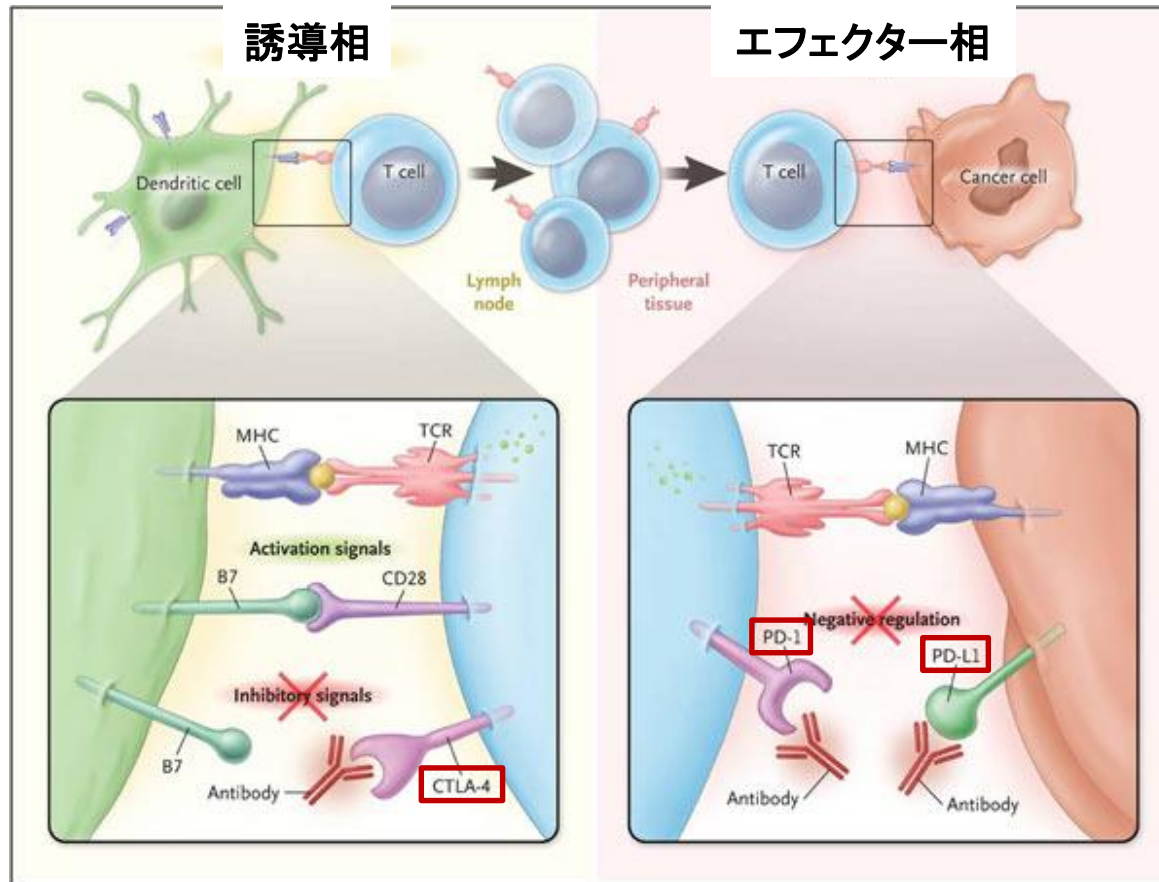


それをがんが利用



免疫チェックポイントの阻害

T細胞に対するブレーキをはずす



抗CTLA-4抗体

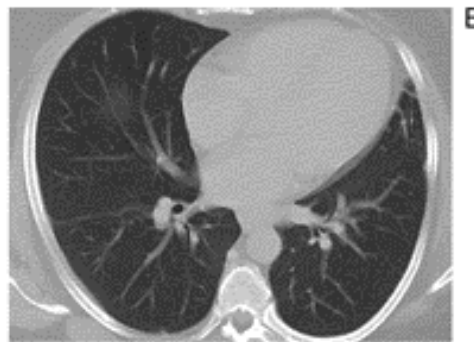
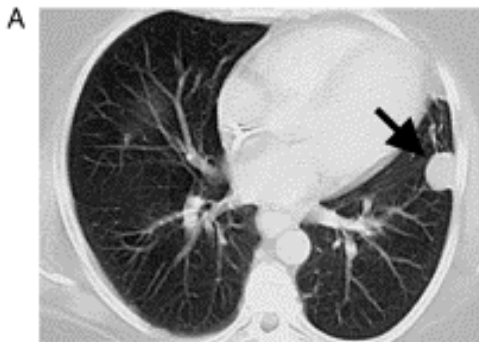
抗PD-1/PD-L1抗体

Ipilimumab: 抗CTLA-4抗体

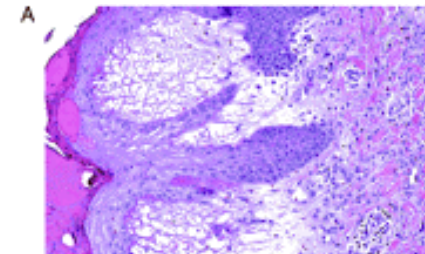
転移性メラノーマ

- gp100ペプチド + 抗CTLA-4抗体
 - 21%で奏効
 - 43%でgrade III/IVの自己免疫

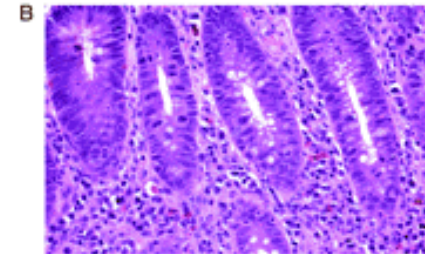
肉を切らせて骨を断つ。



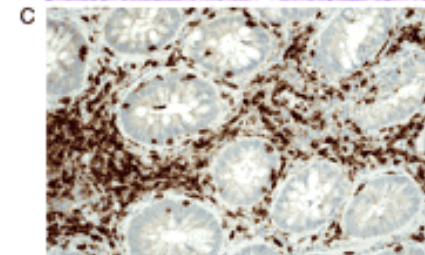
肺腫瘍の消失



皮膚炎



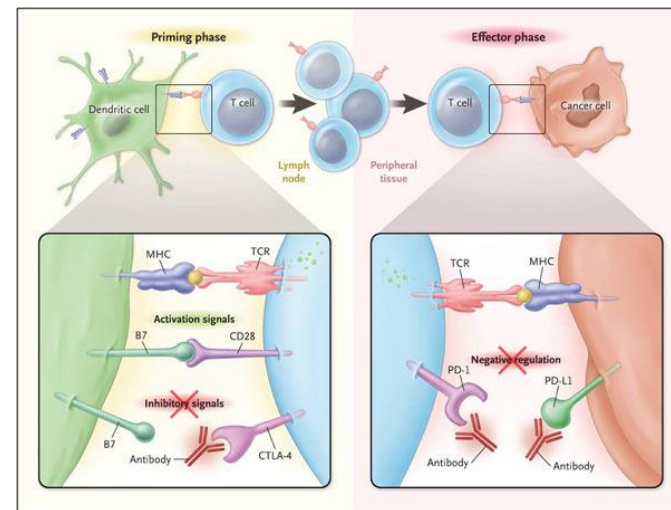
腸炎



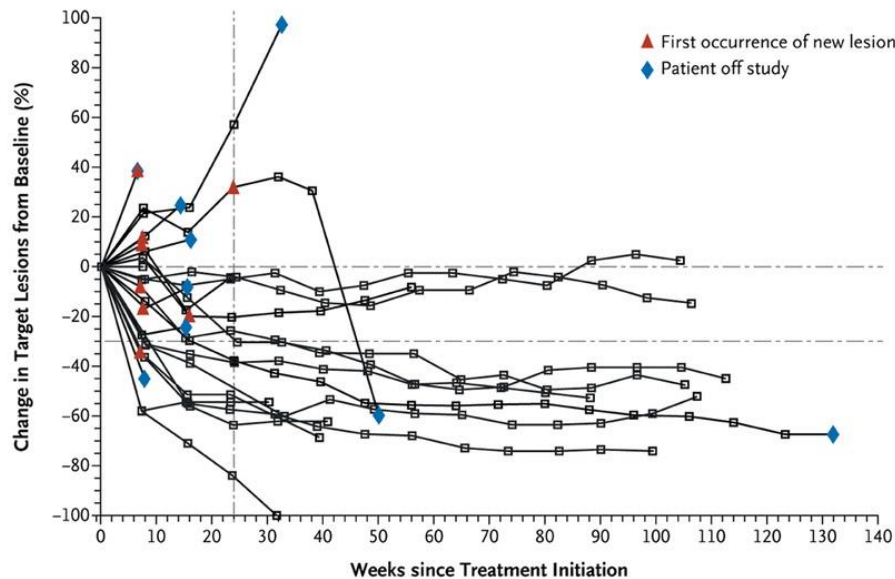
腸炎
(CD3)

Nivolumab: 抗PD-1抗体

- 第I相試験
- 296例 さまざまな固形癌
- 2週おき 最長2年間投与
- Grade 3以上の有害事象 9%
- 奏効率 非小細胞肺癌18%、メラノーマ28%、腎癌27%
- 持続的な効果



A Patients with Melanoma



B Patient with Renal-Cell Cancer Before Treatment



6 Months

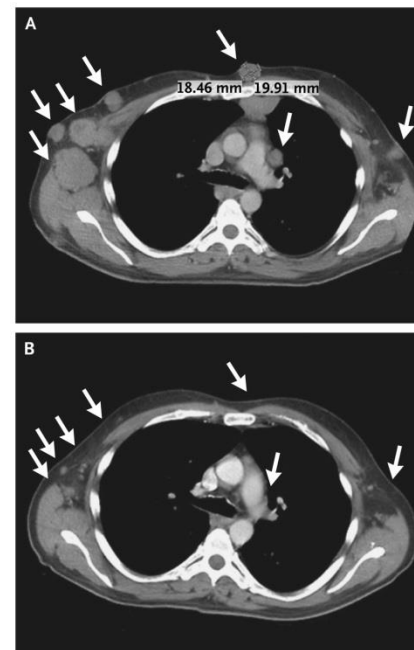
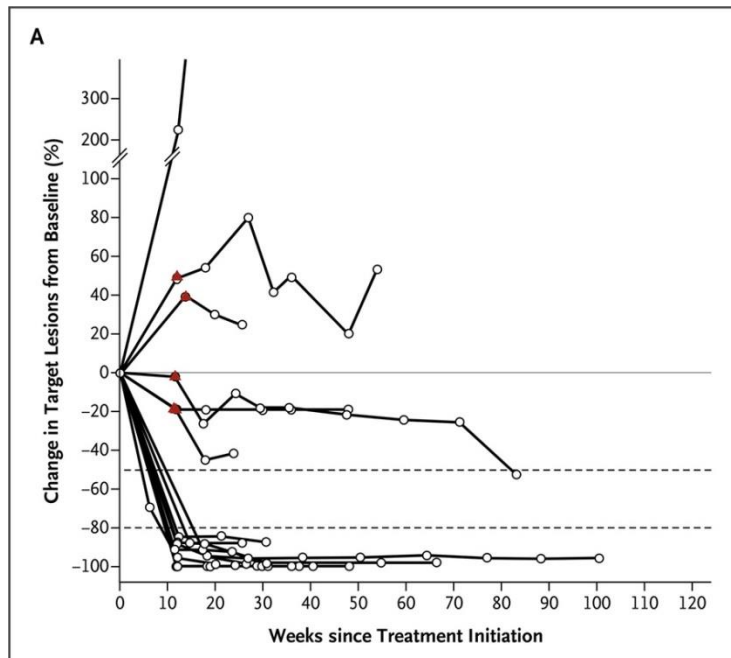
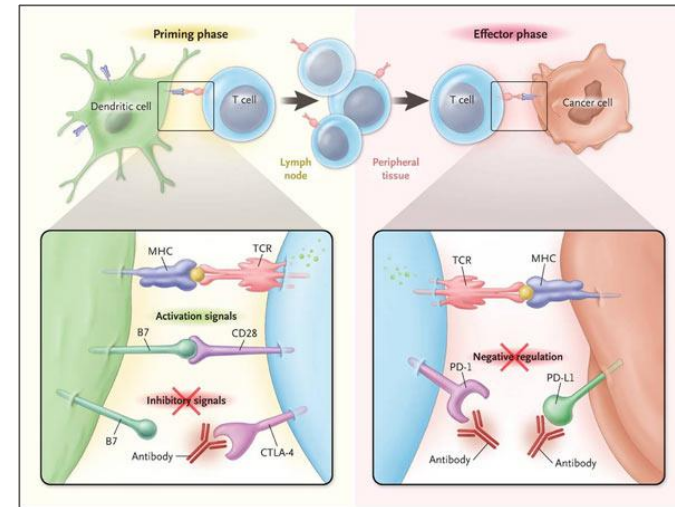


C Patient with Melanoma



抗CTLA-4と抗PD-1の併用

- 第I相試験
- 86例 未治療 進行期メラノーマ
- 最長2年間投与
- Grade 3以上の有害事象 53%
- 奏効率 40%、「臨床効果」65%
- 速く、深く、持続的な効果

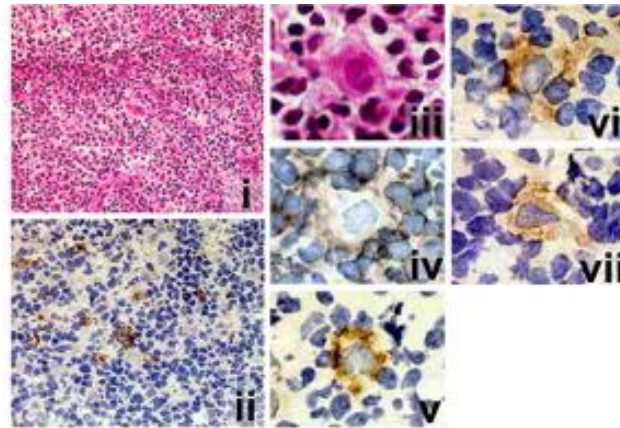


NEJM 369: 122, 2013

Hodgkin/Reed-Sternberg細胞は PD-L1, PD-L2を高発現する

HE	HE	PD-L1
	CD3	PD-L2
LMP1	CD30	

Yamamoto, Nishikori, et al.
Blood 111: 3220, 2008

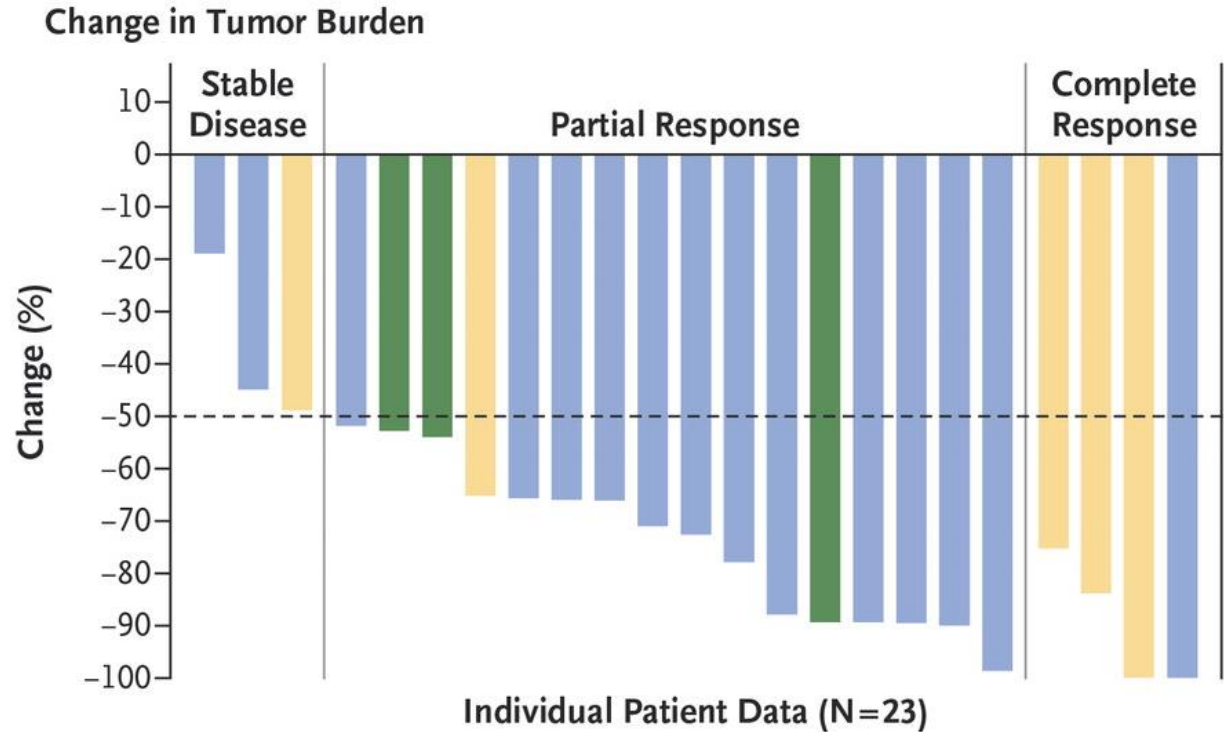


遺伝子座の増幅 → PD-L1, PD-L2↑

EBウイルス感染 → PD-L1, PD-L2↑

PD-1阻害はHodgkinリンパ腫に著効する

再発・難治性
23例
Phase I
Anti-PD-1 2週間毎

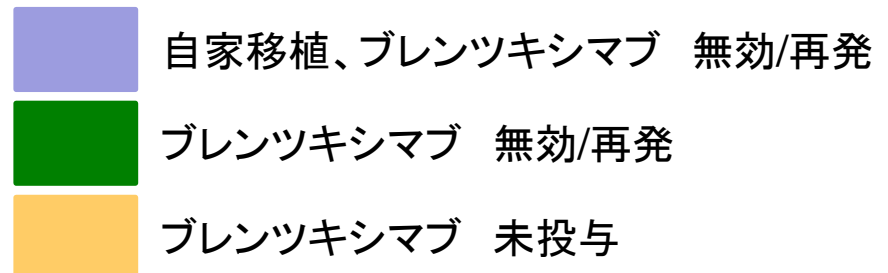


奏効率 87%

SDも入れると100%

6か月での無増悪生存率 86%

NEJM 372: 311, 2015



ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体 ニボルマブ

オプジーボ®点滴静注

【効能・効果】

1. 根治切除不能な**悪性黒色腫**(2014年7月承認)
2. 切除不能な進行・再発の**非小細胞肺癌**(2015年12月承認)
3. 根治切除不能又は転移性の**腎細胞癌**(2016年8月承認)
4. 再発又は難治性の古典的**ホジキンリンパ腫**(2016年12月承認)
5. 再発又は遠隔転移を有する**頭頸部癌**(2017年3月承認)

ヒト型抗ヒトCTLA-4モノクローナル抗体 イピリムマブ

ヤーボイ®点滴静注液

【効能・効果】

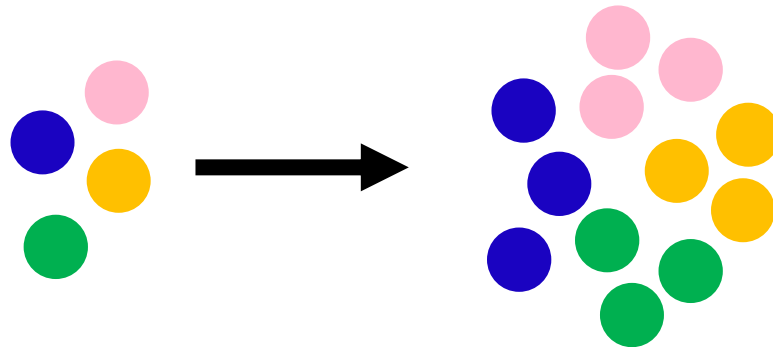
根治切除不能な**悪性黒色腫**(2015年7月承認)

免疫チェックポイント阻害抗体

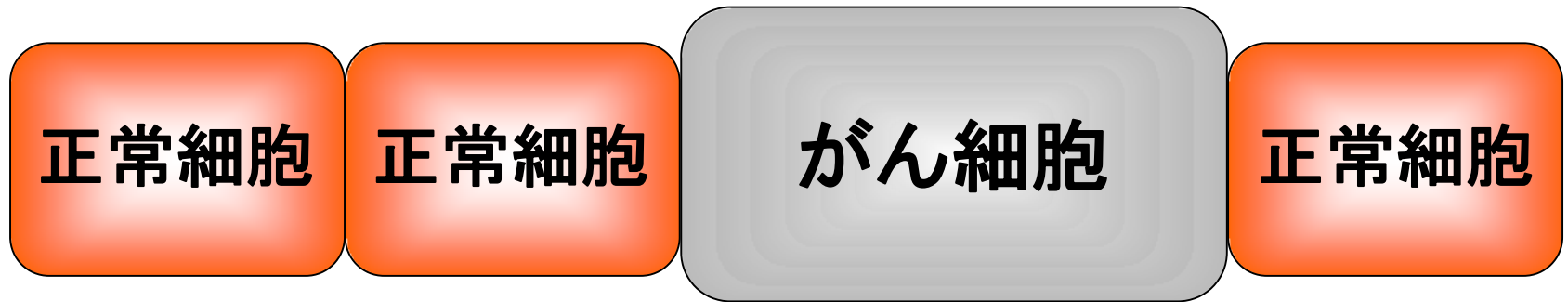
標的	抗体名
CTLA-4	Ipilimumab (ヤーボイ®) Tremelimumab
PD-1	Nivolumab (オプジーボ®) Pembrolizumab (キイトルーダ®) PDR001
PD-L1	Atezolizumab Avelumab Durvalumab

抗PD-1の効果が意味するところ

- がん患者の体内には、がんに反応するが眠っているT細胞がかなりあることがある。
- それを呼び覚ませば、効くことがある。



免疫は抗原特異的



免疫チェックポイント阻害だけでは
抗原特異的ではない

適正使用ガイド

特に注意を要する副作用

抗PD-1抗体
オプジーボ

間質性肺疾患 (6.2%)
肝機能障害・肝炎 (頻度不明)
甲状腺機能障害 (機能低下症 8.2%)
Infusion reaction (2.1%)

抗CTLA-4抗体
ヤーボイ

大腸炎 (7%)、消化管穿孔 (1%)
重度の下痢 (4%)
肝不全 (1%未満)、肝機能障害 (6%)
重度の皮膚障害 (頻度不明)
下垂体炎 (1%)、下垂体機能低下症 (2%)、甲状腺機能低下症 (1%)、副腎機能不全 (1%)
末梢神経障害 (ギラン・バレー症候群等) (1%未満)
腎障害 (1%)
間質性肺疾患 (1%未満)
Infusion reaction (1%)

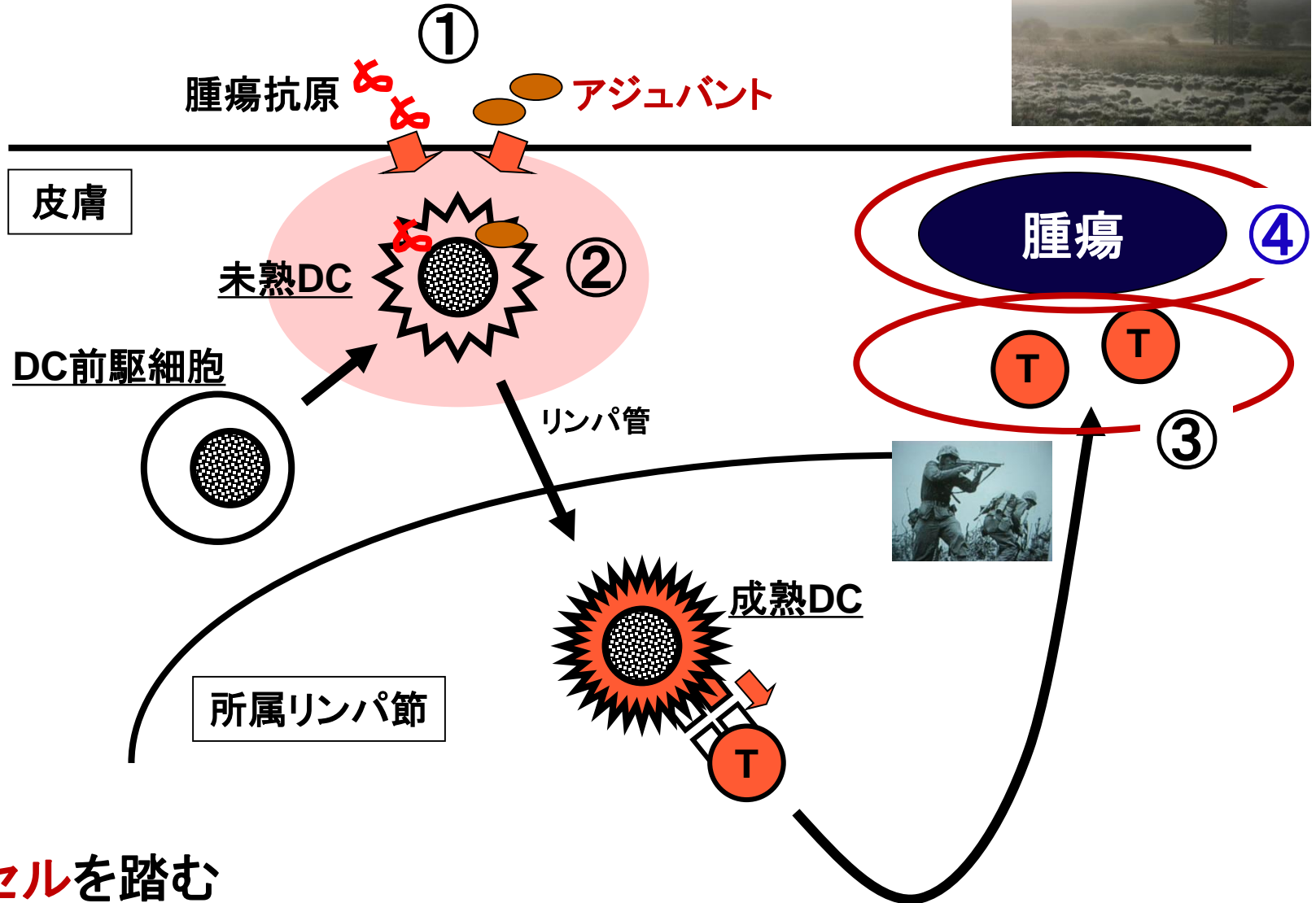
日本臨床腫瘍学会 がん薬物療法ニュース

- 抗PD-1抗体、ニボルマブ(オプジーボ®)の適正な使用について
 - 免疫チェックポイント阻害薬は、**効果の発現形式**や**有害事象の特徴**が、従来の抗がん剤とは異なります。一部の患者には比較的、**長期間にわたり効果が持続**したり、きわめて稀ながら**効果が遅れて生じたり**することが報告されています。非特異的な免疫反応が増強することで生じると考えられている**免疫学的な有害事象**は、いままでの抗がん剤治療では未経験のものです。なかでも、**肺臓炎**の発生頻度が、日本人では従来の抗がん治療薬でも高いので注意が必要です。
 - 長年にわたり期待外れとなっていた免疫療法で、はじめて肺がんを初めとする固形がん**に有効性が示された**ものであることから、一部マスコミ報道などによる効果に対する**過度の期待**や、**有害事象の軽視**などが懸念されています。ニボルマブは、**臨床試験の対象とならなかった**全身状態の悪い患者、合併症を有する患者、化学療法未治療の患者や術後化学療法における有効性及び安全性は確立していません。

Breakthrough

1. 受容体遺伝子導入T細胞療法
2. 免疫チェックポイント阻害薬

がん免疫療法 ブレーキをはずす



アクセルを踏む



■ がん免疫のしくみ

■ **がん免疫療法**

➤ 歴史

➤ 実際

➤ **これから**

がん免疫療法のこれから

➤ 併用療法

➤ 効果を予測するバイオマーカー

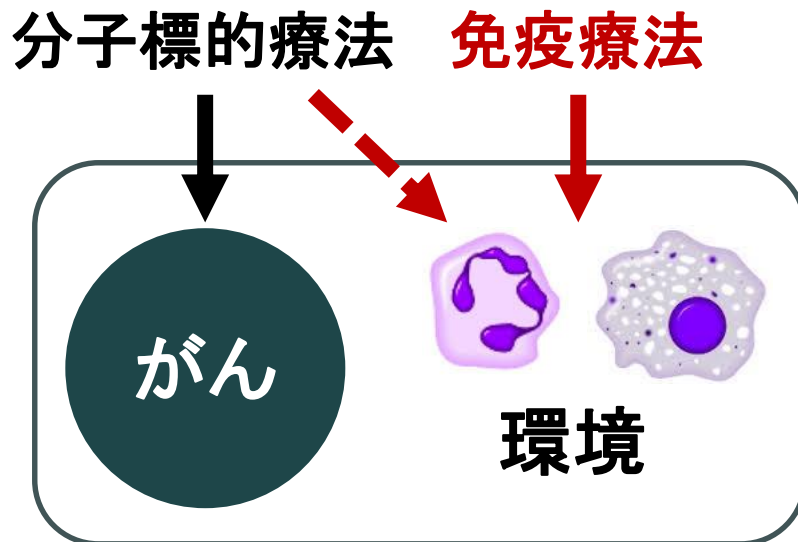
併用療法

④

	アクセルを踏む	ブレーキを外す (免疫チェックポイント阻害薬)
		○ ○
③	T細胞療法	○
①②	がんワクチン	○
	分子標的療法	○
	化学療法	○
	放射線療法	○
	造血幹細胞移植	○

分子標的療法 + 免疫療法

	分子標的療法	免疫療法
作用点	がん細胞	環境
効果発現	速い	遅い 持続的
変異により	耐性化	Neo-antigen

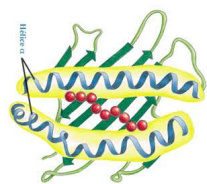


相加・相乗効果

効果を予測するバイオマーカー

どのような人に効くか

DNAミスマッチ修復酵素変異がん

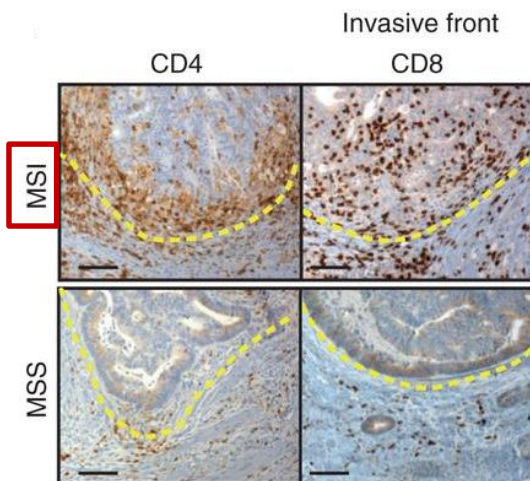


CMTWNQMNL



CYTNQMNL "Neo-antigen"

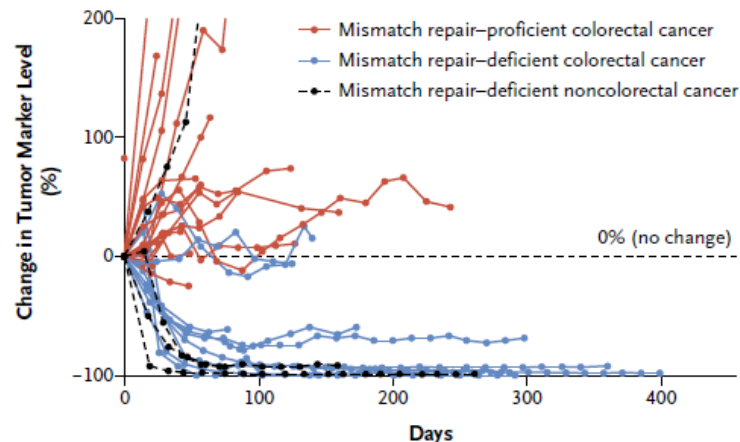
出会ったことがない



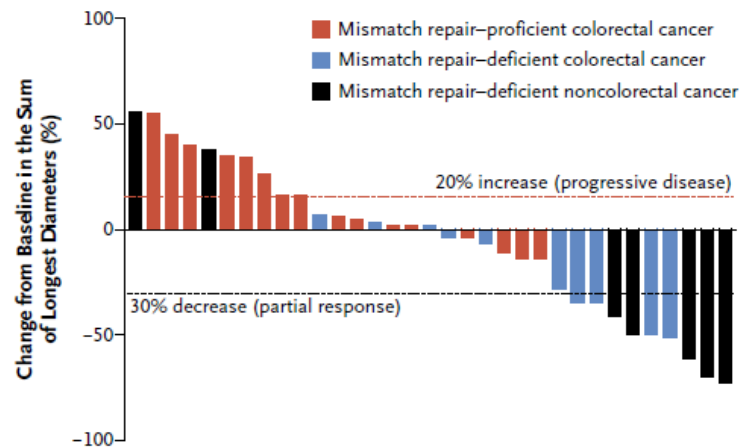
Cancer Discov 5: 43, 2015

抗PD-1抗体

A Biochemical Response

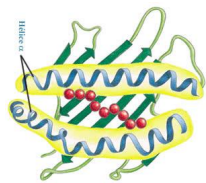


B Radiographic Response



NEJM 372: 2509, 2015

どのような人に効くか



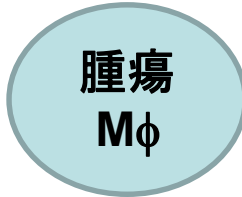
CMTWNQMNL



“Neo-antigen”

CYTW^YWNQMNL

炎症性
サイトカイン



遺伝子変異



T細胞が活性化



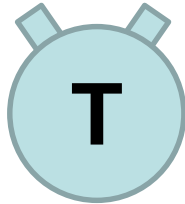
T細胞にCTLA-4, PD-1

腫瘍細胞などにPD-L1

CTLA-4

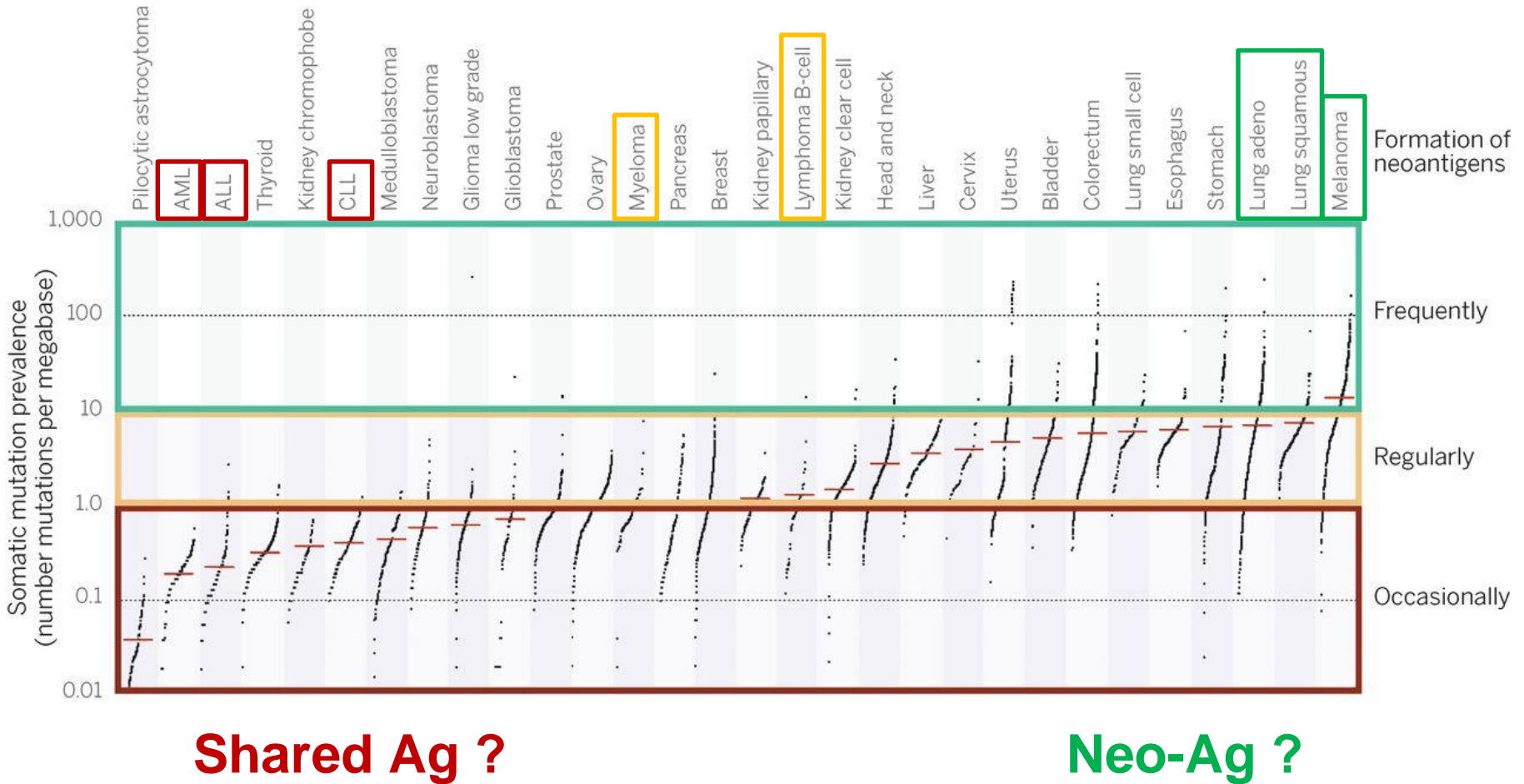
PD-1

PD-L1



変異が多くて、“Ready-to-go”の人

各種がんにおける遺伝子変異の頻度

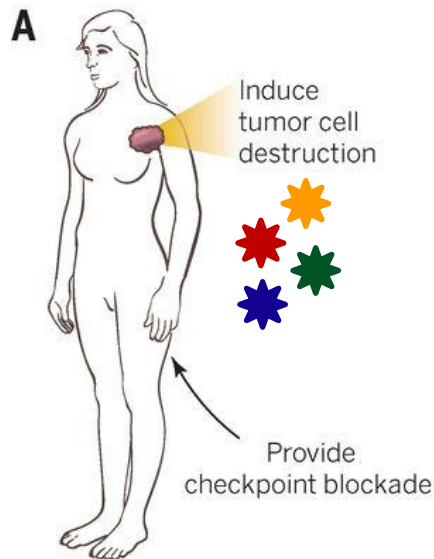


Personalized cancer immunotherapy

(個別化がん免疫療法)

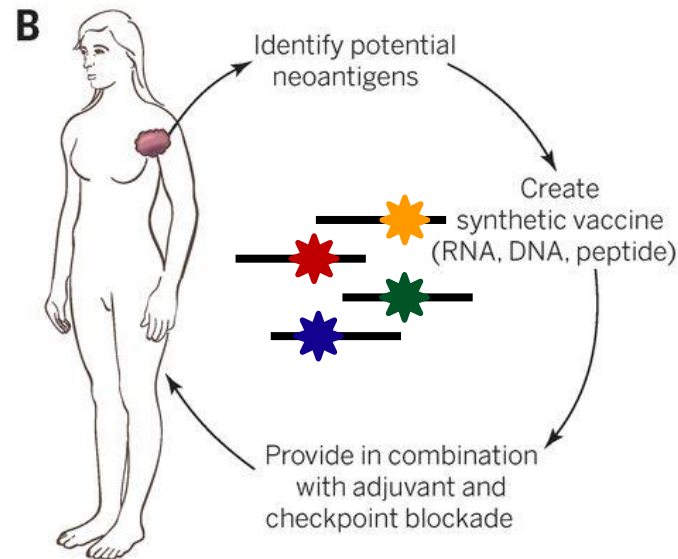
腫瘍巢の破壊

→ Neo-Agの放出



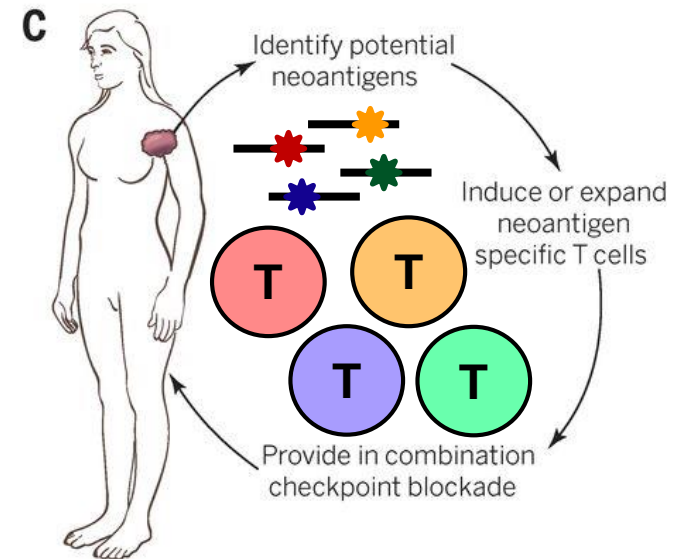
Neo-Agの同定

→ ワクチン



Neo-Agの同定

→ 特異的T細胞の培養



免疫チェックポイント
阻害

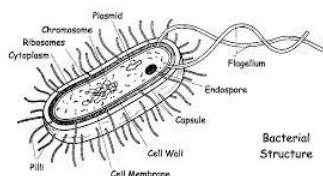
免疫チェックポイント
阻害

免疫チェックポイント
阻害

攻撃対象をどうやって見分ける？

自然免疫系

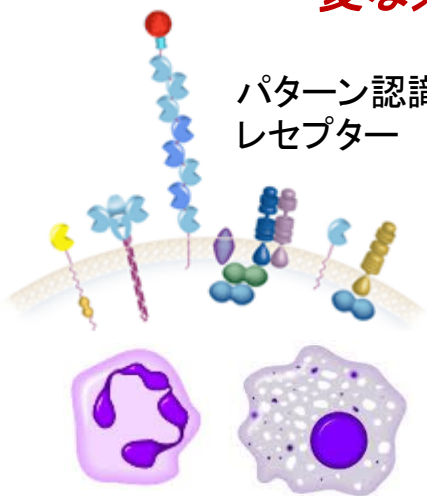
獲得免疫系



リポ多糖
ペプチドグリカン

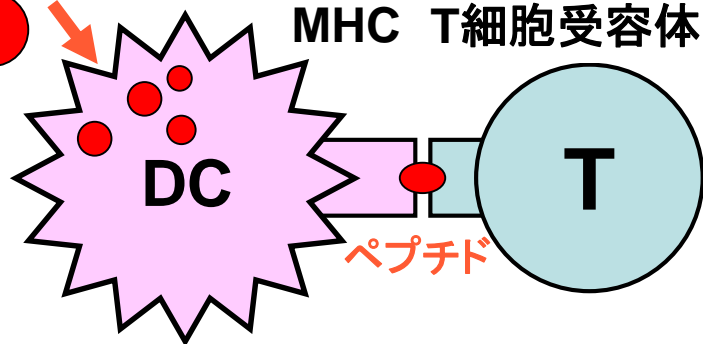
...
変な分子

パターン認識
レセプター



微生物特有の物質

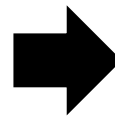
抗原



自己抗原



普段から暴露されている
非自己抗原



免疫寛容
(トレランス)

出会ったことがない物質

Coley's toxin

がん免疫療法のはじまり



William Coley
(active carrier 1891-1936)

熱処理したレンサ球菌＋セラチア菌

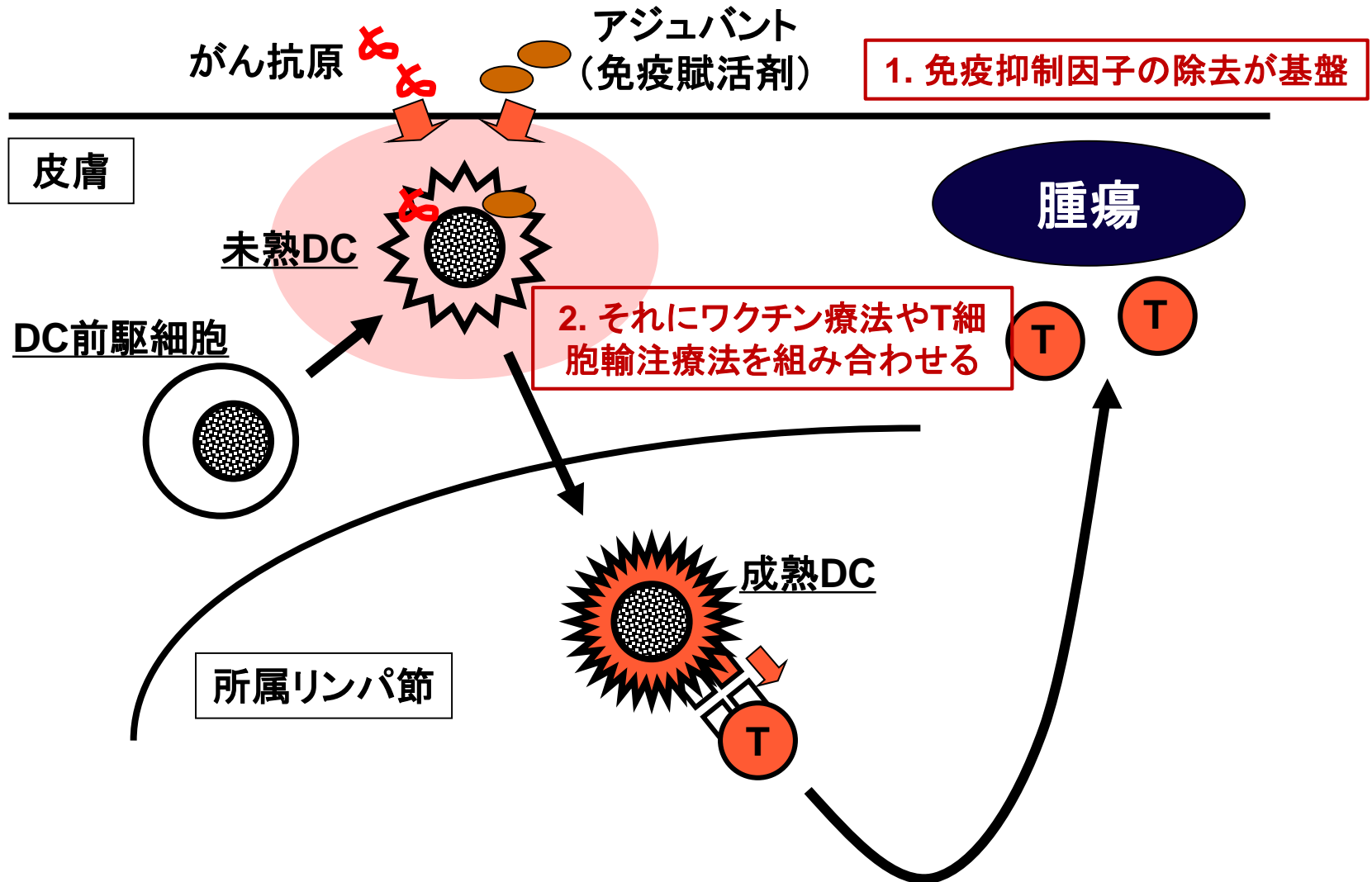
	全症例数	5年無病生存率
軟部肉腫	104	54 (52%)
腎癌	6	3 (50%)
リンパ腫	50	19 (38%)
睾丸腫瘍	18	6 (33%)
メラノーマ	6	1 (17%)
乳癌	14	2 (14%)
結腸癌	2	0 (0%)

微生物特有の物質

アジュバント

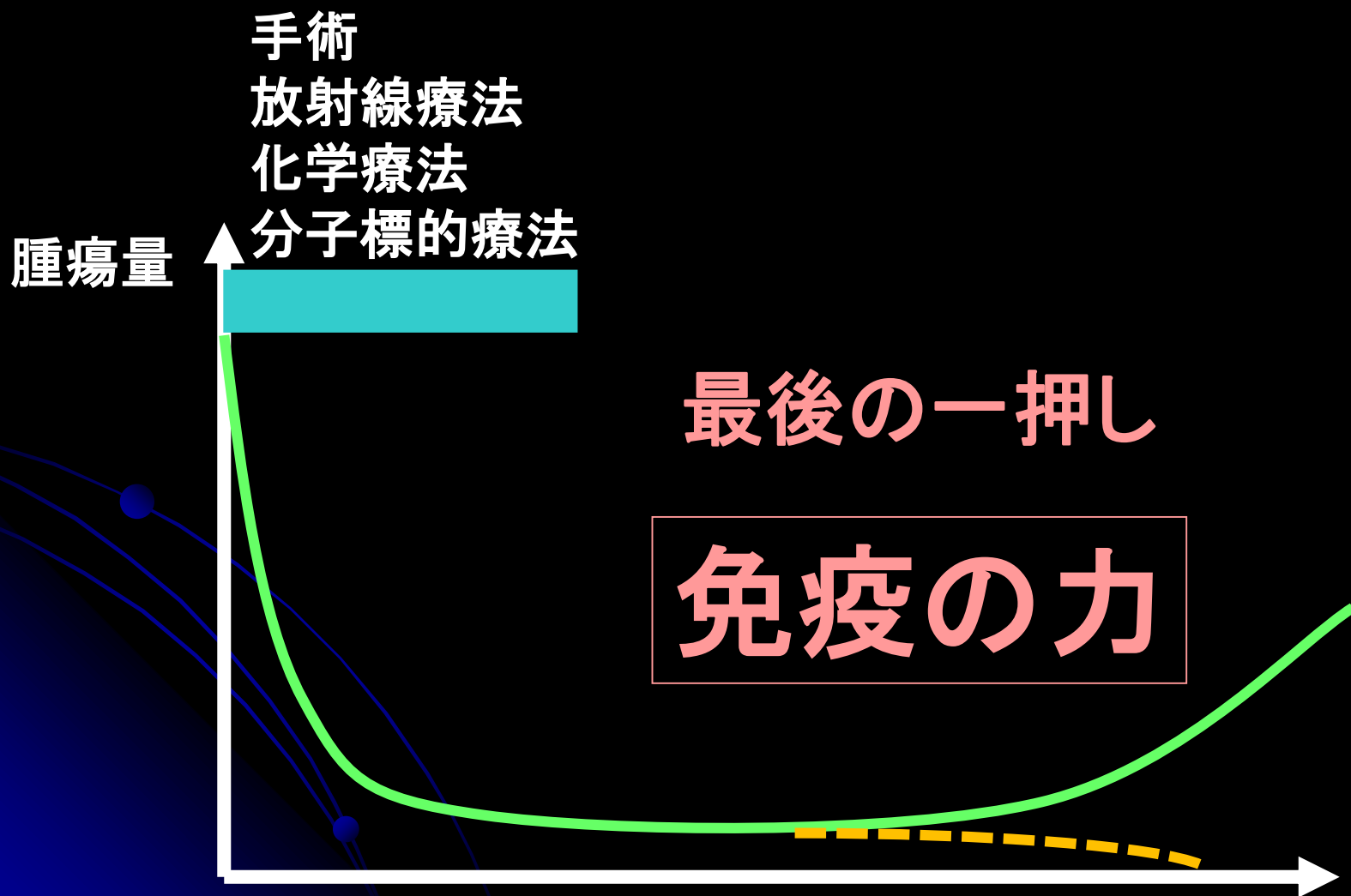
これからのがん免疫療法

3. 自然免疫を活かす：アジュバントの開発



複合的がん治療

- がんの治癒を目指して -



複合的がん治療

- がんの制御を目指して -

腫瘍量

手術
放射線療法
化学療法
分子標的療法

難治例のレスキュー

免疫の力

