

がんワクチンについて

久留米大学 免疫・免疫治療学講座 伊東 恭悟

1. がんワクチンはまだ承認されていません

1990年にベルギーのブーン博士によりがんワクチンのもとになるペプチドががん細胞(悪性黒色腫)より発見されました。そしてその後多くのがん抗原が発見され、それらは次々と臨床応用されました。その結果、従来では認められなかった優れた臨床効果が期待されるようになりました。2000年頃からの初期(第1相)と中期(第2相)臨床試験は順調に推移して2005年頃より後期の無作為比較試験が実施されつつあります。しかし、これまでのところでは、ワクチン投与群がワクチンを投与しなかった群(コントロール群)に比べて良い臨床効果を得ることができていません。私ども研究者や開発に関与する人々はもう一度原点に戻ってがんワクチンが承認されるための科学的根拠を構築しなければなりません。但し久留米大学等での再燃前立腺がんへのテラーメイドワクチン無作為比較試験では良好な成績が得られました。従って現在企業による後期の無作為比較試験が準備されております。

一方、患者さんやご家族は、このようにがんワクチン療法が日常診療でまだ利用できない現状においては通常のがん治療にて免疫抑制をきたさないことが大切です。目安としては今受けておられるがん治療法による過度の免疫抑制や過度のリンパ球減少症をきたさないことが推奨されます。

2. がん免疫

免疫は「自己と非自己を識別して非自己を排除する生体の仕組み」と定義され、非自己とは、感染性の微生物や感染細胞、がん細胞、不要になった自分の細胞のことを指します。免疫の主役はT細胞であり、がん関連抗原を認識してがん細胞を特異的に排除するキラーT細胞と、抗体産生促進やキラーT細胞やマクロファージを活性化するヘルパーT細胞に2大分類されます。一方、抗体はT細胞の指令によりB細胞及びそれが分化した形質細胞が産生する。マクロファージやナチュラルキラー(NK)細胞もがん細胞を排除するが厳密な特異性を持たずまたクローン増殖しません。そのため強力ながん免疫はクローン増殖できるT細胞によるワクチン及びB細胞由来の抗体療法によって担われます。

これら免疫担当細胞の増殖や活性化にはインターフェロンやインターロイキン2(IL-2)が、また抗体産生にはIL-4やIL-6等のサイトカインが必要であります。腫瘍壊死因子など

のサイトカインはがん細胞を直接排除する作用を持ちます。また NK 細胞は抗体依存性にごん細胞を特異的に排除します(抗体依存性細胞障害活性)。このようにがん免疫系には多種類のごん細胞と液性因子が作動しており相互補完的に作用して免疫系としてがん細胞排除を担当しますので、抗がん剤などによる免疫系の抑制には常に注意を払う必要があります。

3. がん免疫療法

がん免疫療法は非特異的がん免疫療法と抗原特異的がん免疫療法に分類されます。前者はキノコ成分や細菌製剤を用いた免疫賦活療法、サイトカイン療法、及び自己免疫担当細胞を体外にて IL-2 など増殖させてから投与する養子免疫療法(細胞療法)に分かれます。また後者は受動特異免疫療法(抗体療法)と能動特異免疫療法(ワクチン療法)に分類されます。20世紀中は非特異免疫療法が主体でありましたが今世紀になり特異免疫療法が主体になりつつあります。

そのような流れは免疫学の進歩と密接に関係しています。即ち 19 世紀末にマクロファージが発見されたことが前者の隆盛に寄与しており、1950 年代のインターフェロンと 1970 年代のインターフェロンと IL-2 の発見は各々サイトカイン療法と養子免疫療法の礎になっています。1975 年にモノクローナル抗体の作成が礎になり 25 年後には抗体薬が開発された。したがってがん関連抗原の発見が 1990 年であることよりがんワクチンは 2015 年頃から実用化されると予想されています。

4. がんワクチン

ワクチンとはその病気の原因となるもの(微生物そのものや抗原)を体内に投与して体(免疫)に覚えさせて微生物を排除する治療法です。感染症の予防に用いられます。がんワクチンは増殖できないようにしたがん細胞そのものやがん細胞由来の抗原ペプチドを投与し、がん細胞に対する特異免疫力を高める事でがんを治療する療法です。上に述べましたようにまだ薬として承認されていません。これまでのワクチンとは感染症予防ワクチンを意味しております。感染症の治療ワクチンすらまだ開発はされていません。「治療目的のワクチン」は全く新しい治療法の開発といえます。従ってがん治療のワクチンを開発するためには多くに困難を伴うことが予想されます。上に述べましたように 1990 年から急速な進歩がみられておりますが、承認までは今しばらくの時間が必要です。

余談ですが、丸山ワクチンは結核菌由来抗原を含み、がん抗原をふくまないのがんワクチンとはいえません。

5. がんワクチンの限界

がん細胞は様々な方法で免疫監視機構から逃れます。がん免疫系が正常にもかかわらず、生体は何故がん細胞を完全に排除できないのかというと、がん細胞側に免疫からの逃避機構があるためです。逃避機構としては、少し専門的になりますが、「がん抗原を発現しなくなる」、「がん抗原を乗せるお皿にあたるヒト白血球抗原を発現しなくなる」、「リンパ球が結合するための接着分子を発現しなくなる」、「免疫抑制因子を産生する」などがよく知られています。従って免疫療法単独では治療開始当初は有効であるかもしれませんが、逃避できるがん細胞が増加することにより、無効になることが予想されます。

一方、がん細胞は免疫療法からの逃避に限らず薬剤耐性遺伝子発現などによる抗がん剤治療からの逃避やホルモン受容体ロスによるホルモン療法から逃避することがよく知られています。その典型例は前立腺がんといえます。前立腺がんでは免疫抵抗性（HLA クラス I 抗原消失もしくは発現低下）のがん細胞が根治手術時にすでに50%以上存在します。また、多数のホルモン受容体ロスのがん細胞、及び抗がん剤抵抗性のがん細胞が存在します。但し、個々の抵抗性は重複しない場合が多いのです。これらより前立腺がんに対して臨床効果を挙げるためにはワクチン療法、ホルモン治療、及び抗がん剤治療の併用が必要とされます。このコンセプトは前立腺がんに限らず他のがん種でも同様であります。

5. 終わりに

- 1) がん治療のためのワクチン療法はまだ日常診療では利用できませんし、進行がんへ強く効く治療法ではありません。
- 2) 現状においてはまず、通常のがん治療（特に抗がん剤治療）にて免疫抑制をきたさないことが現状での最良の選択といえます。目安としてはリンパ球数の減少症をきたさないことが推奨されます。
- 3) がん細胞はとても丈夫で元気です（頑健といいます）のでそれと戦うためには抗がん剤、ホルモン剤や放射線治療との組み合わせや複合的な治療法を併用することが必要です。がん細胞と戦うためには患者さんご自身も丈夫で元気でないといけません（免疫力の維持）。
- 4) リンパ球は免疫の主役です。1000個/mm³を維持してください。
- 5) 従って抗がん剤などのがん治療により強い免疫抑制をきたしてはいけません。免疫力の維持向上について主治医にいつもご相談してください。
- 6) ご自分でしっかり考えて今のがん種や病期に適合した治療法を選択することが大切です。