

がん免疫療法の新時代—— オプジーボとCAR-T細胞療法

免疫チェックポイント阻害剤

一説によると、人の体内では、毎日5000個もの「がん細胞」が発生しているといわれています。それらのがん細胞は、体内の免疫細胞（T細胞やNK細胞等）によって取り除かれていることが知られています。

この免疫細胞の働きは、過剰になると「自己免疫疾患^{※1}」の発症リスクが上昇しますし、不足すると日々発生するがん細胞を除去できず、結果、がんを発症しやすい状況を引き起こします。私たちが健康でいられるのは、免疫系がアクセル（活性化）とブレーキ（抑制）を駆使して、体内環境を精密に制御しているからです。

この免疫系のブレーキにあたる仕組みの1つに、「免疫チェックポイント」があります。この免疫系ブレーキは、私たちの体を健康に維持するために必要不可欠なものです。一部のがん細胞は、ブレーキを悪用し、免疫細胞の機能を停止させることで、免疫からの攻撃をまぬがれている^{※2}ことが明らかとなりました（図1A）。

この「がん細胞の悪だくみ」をブロックする薬剤が、免疫チェックポイント阻

図1

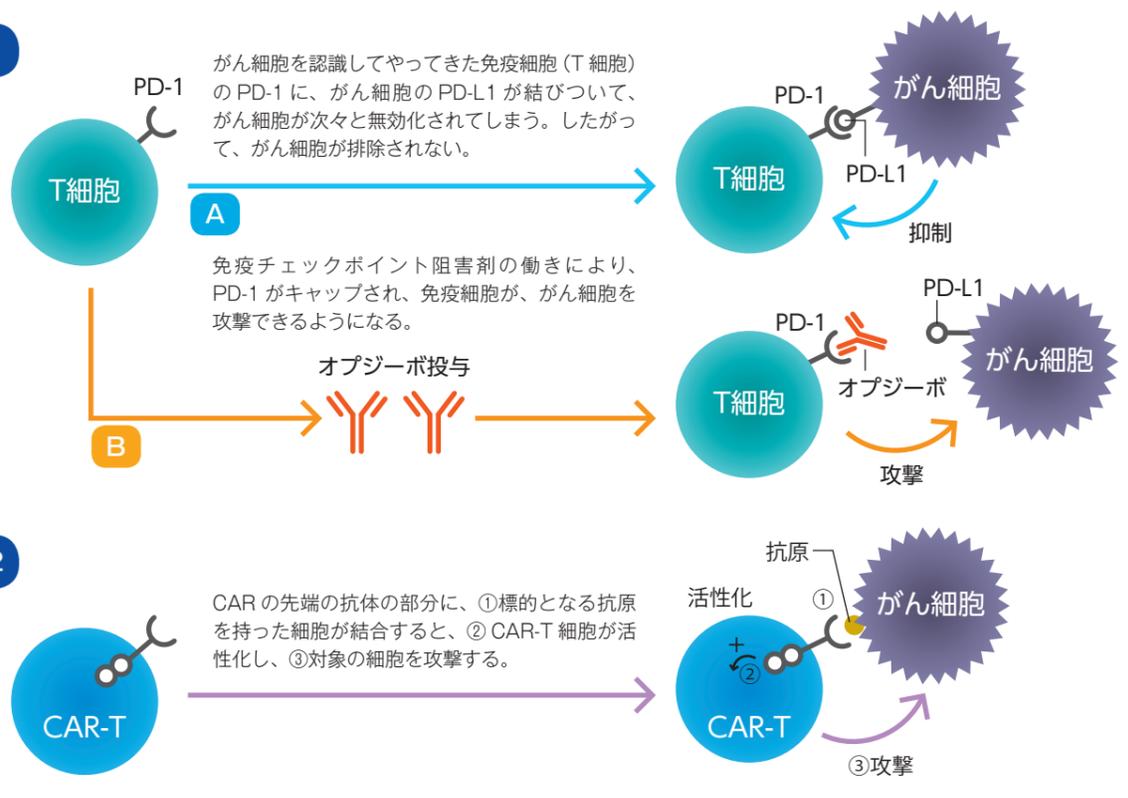


図2



害剤と呼ばれるものです。体内にあるがん細胞が、前述の仕組みを悪用しているケースでは、この薬剤を使用することで、免疫細胞が効果的にがん細胞を攻撃できるようになるため、抗がん作用が期待できるのです（図1B）。

奏効率^{※2}については、がんの種類や状態にもよりますが、治療によると、免疫チェックポイント阻害剤の1つであるオプジーボのみで10〜30%程度、複数の免疫チェックポイント阻害剤を併用した場合で60%程度と報告されています。また、副作用としては、免疫細胞のブレーキを阻害するため、自己免疫疾患のような症状が出るリスクがあります。国内の治療では、80%の患者様に、なんらかの副作用が確認された^{※3}と報告されています。

なお、1回の投与にかかる費用は、たとえば体重50kgの患者様にオプジーボを2mg/kgで投与する場合（合計100mg）では、約27万8千円^{※3}になります。ただし、投与量や回数については、医師の判断によって増減する可能性があります。

CAR-T細胞療法

一部のT細胞（CTL）は、がん細胞

ため、対象となる症例が限られているのが現状です。

この治療法は、B細胞性の急性リンパ性白血病に対する治療において、驚異的な奏効率（80〜90%）を示しており、早期の実用化が期待されています^{※4}。日本でも、複数の企業により、治療が進行中^{※5}です。

新規がん免疫療法の弱点

これらの新しいがん免疫療法にも、残念ながら弱点があります。たとえば、オプジーボは、人の体内に数多くある免疫チェックポイントのうちの一つのみを阻害します。もし仮に、がん細胞が、その他のメカニズムを利用して免疫細胞から身を守っている場合、オプジーボの投与だけでは治療効果は限定的になる可能性があります。

一方、CAR-T細胞療法では、がん細胞の表面にある標的抗原が消失してしまつてCAR-T細胞ががん細胞を認識できず、攻撃できなくなるため、そうしたがん細胞が発生した場合、治療効果が下がってしまうことが予想されます。

治療の際に必要なことの1つは、患者様ごとに異なる、がんの特徴をしっかりと把握し、それを逃さず退治できるよう

の表面に提示された「がん特異的抗原^{※4}」を認識し、がん細胞を異物とみなして攻撃する働きを持っています。ところが、がん細胞は、元は自己細胞ですので、このがん特異的抗原は自己抗原によく似ており、そのため、CTLが、がん細胞を異物と認識して攻撃するのが難しい（免疫原性が低い）ケースが生じる場合もあります。

このようなケースに対処するため、近年、特定の抗原を認識して結合する抗体と、がん細胞を攻撃するシグナルを発生させるいくつかの分子を、人為的につなげて作り出された受容体（キメラ抗原受容体：CAR）を搭載させたT細胞（CAR-T細胞）が開発されました（図2）。

このCAR-T細胞は、前述のような免疫原性が低いがん細胞であっても、標的となる抗原が細胞の表面に露出していれば認識・結合し、その細胞を殺傷することができます。

ただし、問題点として、対象の抗原を持つ正常細胞も無差別に攻撃の標的となります。残念ながら、がん細胞にのみ存在し、正常な細胞にはない（もしくは存在しても副作用が低く抑えられる）抗原は、今のところあまり見つかっていない

に、複数の治療を組み合わせる行うことです。

前述の通り、オプジーボ単独の投与では奏効率は10〜30%なのに対し、複数の阻害剤を併用した場合に60%に上昇したのは、その典型例です。ただし、体内の複数のチェックポイントを阻害すれば、当然ながら、副作用の発生率もより高くなります。治療の効果とリスクを比較検討し、医師とともにご自身の状態にあった治療計画を立てることが重要だと思えます。

こうした新たながん免疫療法の登場によって、がんの治療法の選択肢が広がりました。

今後、臨床データが蓄積されていくにつれて、治療の適用対象が拡大されるなどとして、より多くのがん患者様に利用されるようになると思います。その結果、現在はまだ治療にかかる費用が非常に高い状況ですが、今年の3月にオプジーボの薬価が引き下げられたように、将来的には、徐々に費用が安くなっていき、患者様にとって身近な治療法になっていくものと期待します。

※1 免疫細胞が自己の細胞を攻撃してしまうことで起こる疾患の総称。慢性関節リウマチ、膠原病など。
 ※2 ここでの奏効率は、治療を受けた患者のうち、腫瘍が完全に消失した（CR）、もしくは30%以上小さくなった（PR）患者の割合を指す。
 ※3 自由診療で全額自己負担の場合。その他に、医療機関ごとに定められた投与費等がかかる場合がある。2018年3月に薬価が改訂され、約36万5000円から減額された。