

2 免疫調整因子阻害剤の臨床開発： 米国での経緯と現状：overview

吉村 清

国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター
免疫療法開発分野（築地） 分野長

がん免疫療法は、がん特異的な治療法としてさらにその情報を学習、記憶することで長期的にその効果を発揮できることから本来理想的な治療法と考えられる。一方で、その期待に必ずしも添えた成果を出せていなかった。これにはいくつかの理由があるが、免疫担当細胞ががんを認識する際にがんからあるいは抗原提示細胞から T リンパ球へ、さらには T リンパ球同士などでさまざまな形で、がんに対する殺細胞効果を抑制しようとするシグナルが送られてきて治療効果の妨げとなっていることが近年の免疫学の進歩により明らかになってきた。現在の免疫療法の開発はこれらを念頭に置いた形で進んでいる。特に T 細胞への抑制を解除する目的で Immune checkpoint 阻害剤を用いる治療法が注目されている。この研究は James Allison らが抗 CTLA-4 抗体を用いて T 細胞抑制をコントロールする治療を開発したことに端を発した。これに引き続き、Drew Pardoll, Lieping Chen らのグループは PD-1/PD-L1 に注目しこれらを阻害する抗体の治療を開発した。筆者はこれらの研究の渦中にいた者として、創薬の観点から興味深かったいくつかの点に注目した。まずこれまで行われてきた免疫療法の多くが免疫賦活あるいは抗原提示に注目していたが、

その傾向と大きく異なり、免疫の抑制系の解除に注目した点である。次に、今後の治療法はオーダーメイドになると盛んに言われていた時代にユニバーサルの治療法を目指していたことがあげられる。もちろんこれらの舵取りは多くの失敗や反省から生まれたものであることは間違いないが、ユニークであることを恐れない米国のサイエンスの風土が生んだ可能性は高い。本研究は 2000 年前後から 2005 年までに多くの基盤的研究が行われ、これをもとに臨床へ向けた開発が 2005-6 年あるいはそれより早く開始されている。おそらく日本の一部の施設でも、本研究開発の重要性に早くから気づき行われていたと考えられるが、実際には多くのプロダクトは米国より発信された。

日本では現在松島らにより、抗 CD4 抗体を用いた First In Human (FIH) 医師主導第 I 相臨床試験開始に向けて前臨床研究を実施中である。機序としては、CD4 陽性細胞を一過性に除去することで、CD8 陽性 T 細胞機能を促進して抗腫瘍効果を発揮すると推測されており、先に挙げた Immune checkpoint 阻害剤などとの併用にも期待がもたれている。本治療も広義での免疫抑制系の解除が機序の一つと考えられる治療法である。