

5 がん免疫細胞療法の新しい展開：overview

中面 哲也

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（柏） 分野長

がん免疫細胞療法といえば、Rosenberg SA らの、メラノーマの腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL) を体外で大量培養し、化学療法や X 線全身照射による体内のリンパ球除去後に移入する治療法が、70% を超える奏効率を誇ってきた。

近年、自己のリンパ球に特定の抗原に対する抗原受容体遺伝子をウイルスベクターなどで導入・発現させ、人工的にがん抗原特異的に改変した T 細胞を体外増幅してから輸注する治療法の開発が注目を集めている。主な方法として、①がん抗原ペプチドを特異的に認識する T 細胞受容体 (T-cell receptor, TCR) や ②がん細胞表面に発現している標的抗原に対するキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor, CAR) を遺伝子導入する方法がある。

前者①については、2000年代以降、各種がん抗原 (MART-1, gp100, p53, CEA, NY-ESO-1等) に対する抗原受容体遺伝子改変 T 細胞療法の早期臨床試験が行われ、有効例が確認されている。後者②については、細胞内活性化・シグナル伝達部分を改良した第二世代以降の導入ベクターを用い始めて以降、特に既治療 CD19 陽性造血器腫瘍において高い CR 率 (69-90%) を示すことが相次いで報告されている。現在さらに、他の抗原を標的とした早期臨床開発も行

北野 滋久

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

われている。

これらの治療では、強力な臨床効果の反面、急激な腫瘍細胞の傷害による腫瘍崩壊症候群も起こり得る。抗原受容体遺伝子改変 T 細胞療法では、当初の想定を超えた標的抗原または類似抗原の正常組織での発現に対する反応性 (off-target effect) による死亡例が報告されており、抗原（ペプチド）の特異性の確保が求められる。また CAR 遺伝子導入 T 細胞療法ではサイトカイン遊離症候群 (cytokine release syndrome, CRS) を引き起こす頻度が高いと報告されている。高い抗腫瘍効果が期待できる一方で、これらの臨床試験を行う施設では、免疫療法に精通した医師によって全身管理体制をとれるチーム体制を整備しておく必要があるといえよう。

我々は、独自開発のがん認識抗体と玉田らのキメラ抗原受容体 (FITC-CAR) 遺伝子導入 T 細胞の組み合わせによって、治療効果を保持しつつ制御可能な次世代型の CAR-T 細胞療法の開発を目指しており、iPS 細胞テクノロジーを用いた免疫細胞療法の開発も開始している。本講演では、がん免疫細胞療法の新しい展開を overview しつつ、我々の取り組みについても紹介したい。