

第 45 回日本小児感染症学会特別講演

癌免疫

—癌医療での現在と、そして将来的考察—

佐藤 昇 志¹⁾

はじめに

身体にもともと備わっている免疫の力で、病気の治療や予防ができればこんなに素晴らしいことはない。実際、インフルエンザ、ポリオなど多くの感染症では日本や世界の多くの人々がワクチンという形で免疫による恩恵を受けており、小児科感染症領域専門の皆さんが一番よくそのことを周知されていることと思う。

一方、癌はそもそも自分の身体のなかにできた細胞の塊だが、そのような癌を同じ自分の免疫システムで治療や予防ができるのだろうか。たいへん難しい問題であったが、この夢のような医学の実現に向かって今日まで世界中で多くの研究がなされてきた。実際、ヒト癌免疫研究は、免疫応答の存在すら疑われていた長い困難な時代をへて、1990年代以降、分子レベルで着実な進展をとげ、2000年代に入り、癌患者で臨床試験、治療も盛んに行われ、癌免疫治療・予防が日常臨床で具現化するところまでできているといえる。

特に、抗 CD20 抗体に始まった抗体治療が癌治療のあらたな標準として大きく貢献し、ここ 1～2 年はさらに、T 細胞の免疫制御性分子 CTLA-4 や PD-1 に対する抗体治療が 50～80% の腫瘍退縮など驚くべき効果を上げつつある。現在、これらは大変なトピックスになっていて、2013 年末に Science 誌は、同年の科学的進展の 10 大ニュースのトップに癌免疫の進展を選んでいる。新聞紙

上でも大きく報道された。

I. 癌特異的免疫応答

免疫による治療の究極の哲学は、癌に対する特異性である。上記の CTLA-4 や PD-1 などの免疫制御性分子の抗体治療は素晴らしい成果を上げつつあるが、癌特異性という観点からは厳密ではなく、副作用の心配が必ずしも解決されているとはいえない。

癌特異性は理論的には、癌細胞や癌組織にのみ発現する蛋白分子であり、これが基本と考えられる。これらは細胞内でプロテアソームなどにより分解され、ペプチド断片になり、そして HLA A24 とか A2 などの HLA クラス I 分子と細胞内で会合、HLA クラス I 分子-ペプチド断片複合体となり、ゴルジ装置を経由して細胞表面に発現する。これら複合体が cytotoxic T lymphocyte (CTL: 細胞障害性 T リンパ球) により認識され、癌細胞の特異的排除につながるわけである。すなわち、癌特異的な遺伝子発現とその蛋白、ペプチド断片が免疫による癌特異的免疫応答を規定するわけである。癌ペプチドはこのように癌特異性という意味では最も優れている。

今日的には癌治療は化学療法がまずは先行しているが、将来的には癌患者が免疫治療を化学療法などで免疫系の抑制がきたされる前に、最初の癌の治療法として選択する可能性も出ると考えられる。

1) 札幌医科大学医学部病理学第 1 講座
〔〒 060-8556 札幌市中央区南 1 条西 17 丁目〕

II. 癌特異的ペプチドワクチン

われわれは一貫してヒト癌抗原を研究してきたが、これまでの研究で発見した癌抗原の一つがアポトーシス抑制分子でサバイビン 2B という物質である。この分子は機能的には代表的な inhibitor of apoptosis proteins であり、癌の分裂、増殖を維持させている。われわれはまずこの分子が多くの癌腫で発現し、正常組織で発現がなく、癌特異的であることを確認した。さらに多くの癌患者 T 細胞が本分子由来ペプチドを認識し、優れた癌特異的抗原として癌の免疫学的標的になることを明らかにしてきた。

これらの基礎的成果を基に約 10 年前から大腸癌、膵臓癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、口腔癌など、さまざまな癌腫を対象としてこの癌特異的抗原ペプチドの癌ワクチンとしての副作用や、有効性の臨床成績、あるいはワクチン投与による免疫反応の詳細につき臨床教室と共同で行ってきた。その結果、臨床的にも免疫学的にも一定程度の有効性は認められ、大きい希望を抱かせてくれている。この研究も平成 23 年からは第 I 相の臨床試験が厚生労働省の支援の下開始され、さらに平成 25 年秋からは第 II 相の臨床試験が進行膵臓癌を対象に全国規模で行われている。

III. 癌幹細胞 (cancer stem cells : CSC)/癌起始細胞 (cancer-initiating cells : CIC) の存在と免疫標的研究

それでも癌は癌であり、その効率的な治療は当然困難が予想される。一つの癌の抗原ワクチンで癌の大きな制御は難しいことも予想される。

一方、多くの研究により基本的な課題も浮き彫りになってきている。これらの主たるものは、①癌抗原であろうとウイルス抗原であろうと、抗原特異的リンパ球は体内で無限には増えない。これはゆるぎない生体のホメオスタシスでもあり、このことを理解して、よりすぐれたワクチンを開発することが重要と考えられる。すなわち、患者体内での限りあるリンパ球が標的とする、適切な癌抗原の選択をすることが大変重要と考えられる。

このことに最も合目的な抗原は、その存在が実

証されてきている、いわゆる CSC/CIC に発現する癌抗原と考えることができる。CSC/CIC の研究はここ数年飛躍的に進んできた。われわれはすでに 20 年前からこの研究にとりこんできた。

その結果、根元細胞としての特徴を有する CSC/CIC は、T リンパ球の免疫学的なターゲットとして極めて魅力的であることがわかった。特に CSC/CIC 表面の HLA 分子上に提示される特異的癌抗原ペプチドが細胞障害性 T 細胞 (CTL) のターゲットになり得るか否か、に大きな焦点があった。

われわれはまず、Hoechst33342 の排泄を指標とした side population (SP) 法、ALDH 法、sphere formation 法などにより、CSC/CIC の分離同定をさまざまな癌で行った。続いて CSC/CIC と非 CSC/CIC を比較することにより、CSC/CIC に特異的、選択的に発現する興味ある分子を次々と同定した。しかも正常の幹細胞に発現をみない分子として、以下の興味深い分子を発見した。

それらは、いわゆる癌精巣抗原 [cancer-testis (CT) antigens] としての特徴を有する ① Or7c1 (Olfactory receptor family 7 subfamily c member 1)、② DNAJB8 (DnaJ homolog subfamily, member 8)、③ SMCP (sperm mitochondria-associated cysteine-rich protein) などであった。

IV. CSC/CIC と精巣特異抗原

CSC/CIC に精巣特異抗原のいくつかが選択的、特異的に発現する事実は、CSC/CIC の生物学的特徴を考えるうえで大変興味深いものといえる。少なくとも spermatogenesis のある特定の分子機構が CSC/CIC の特徴と明らかにリンクしていることを示唆している。その意味、意義はまだわからないが、癌を考えるうえでとても重要な課題となってきた。

これらの分子は、正常では睾丸組織に発現するのみであり、他方多くの癌細胞で高い発現をみる分子である。しかも CSC/CIC のステムネス特質と直接関連する。これらの遺伝子を高発現させると NOD SCID マウスで高い *in vivo* 造腫瘍性を示す。一方、siRNA 処理によりそれらの特徴を大きく失う。すなわち、CSC/CIC のステムネスの特質

に直接関与する分子であると考えられる。

これらの分子は癌ワクチンとして活性も鮮やかに示す。特に、Or7c1 と DNAJB8 分子は CTL の強い誘導性を示し、腫瘍の免疫学的抑制を *in vivo* でもたらず。

ここで正常精巣への副作用が気になる。しかし、癌精巣特異抗原は癌と男性正常精巣に発現しているわけだが、正常精巣は HLA 分子発現がエピジェネティカルに制御されており、通常、発現がない。そのため、CTL は正常精巣を攻撃しないと考えられており、この意味でも理想的な癌ワクチンと考えられる。

この成果を受けて、前者 Or7c1 の抗原ペプチドは臨床試験を始めている。これは世界で最初のヒト癌幹細胞/癌起始細胞 (CSC/CIC) ワクチンであり、その臨床的、免疫学的成果が大変注目されている。

おわりに

われわれが探求しているヒト癌幹細胞/癌起始細胞 (CSC/CIC) の特異抗原、すなわちある特定の癌精巣抗原だが、これらは恐らく最も根元的あるいは原始的な腫瘍抗原として生体の免疫監視機構に抗癌制御として機能していると推測している。なぜなら多くの臨床的腫瘍は単発癌で推移する。これら癌精巣抗原が根元的あるいは原始的腫瘍抗原として機能していればこそ、このような疫学的事実に通じるものと考えられる。

また、これは全くの筆者の個人的考えだが、疫学的に先進国のほとんどで男性の癌死が女性のそれに比し優っている。例えば、日本では人口 10 万人比では男性が癌死 300 人前後、女性が 200 人前後/年である。イタリア、フランスなどもそのような傾向がある。この差は謎だが、男性がより激しい環境因子に曝されているというような社会的、職業的側面だけでは説明できないと筆者は推測している。もしかして、女性の正常組織には全く存在しない、癌精巣抗原が根元的あるいは原始的腫瘍抗原として女性で癌免疫監視機構に機能しているのでは、と思うのである。Wild だが、しかし大変魅力ある作業仮説と考える。

いずれにしても癌の免疫治療と予防は次世代に

は具現化すると筆者は予測している。その根拠をこの総説で皆様に理解していただくことができれば大変幸いと思う。

文 献

(2013 以降の論文のみを下記に紹介する。それ以前の詳細は、PubMed で Sato N and Sapporo Medical のキーワード挿入で論文検索できる)

- 1) 廣橋良彦, 鳥越俊彦, 佐藤昇志: 免疫療法の標的としてのがん細胞亜集団. 実験医学 31 : 1904-1907, 2013
- 2) Tanaka T, Torigoe T, Hirohashi Y, et al : Hypoxia-inducible factor (HIF)-independent expression mechanism and novel function of HIF prolyl hydroxylase-3 in renal cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 140 : 503-513, 2014
- 3) Morita R, Nishizawa S, Torigoe T, et al : Heat shock protein DNAJB8 is a novel target for immunotherapy of colon cancer-initiating cells. Cancer Sci 105 : 389-395, 2014
- 4) Takahashi A, Hirohashi Y, Torigoe T, et al : Ectopically expressed variant form of sperm mitochondria-associated cysteine-rich protein augments tumorigenicity of the stem cell population of lung adenocarcinoma cells. PLoS One 8 (11) : e69095, 2013
- 5) Emori M, Tsukahara T, Murase M, et al : High Expression of CD109 Antigen Regulates the Phenotype of Cancer Stem-Like Cells/Cancer-Initiating Cells in the Novel Epithelioid Sarcoma Cell Line ESX and Is Related to Poor Prognosis of Soft Tissue Sarcoma. PLoS One 8 (12) : e84187, 2013 doi : 10.1371/journal.pone.0084187. eCollection 2013.
- 6) Tanaka T, Kitamura H, Inoue R, et al : Potential survival benefit of anti-apoptosis protein : survivin-derived peptide vaccine with and without interferon alpha therapy for patients with advanced or recurrent urothelial cancer—results from phase I clinical trials. Clin Dev Immunol 2013 : 262967, 2013 doi : 10.1155/2013/262967. [Epub Nov 20, 2013]
- 7) Yasuda K, Torigoe T, Morita R, et al : Ovarian cancer stem cells are enriched in side population and aldehyde dehydrogenase bright overlapping population. PLoS One 8 (8) : e68187, 2013 doi :

- 10.1371/journal.pone.0068187.
- 8) Matsuzaki J, Torigoe T, Hirohashi Y, et al : Expression of ECRG4 is associated with lower proliferative potential of esophageal cancer cells. *Pathol Int.* 63 (8) : 391-397, 2013 doi : 10.1111/pin.12079.
 - 9) Michifuri Y, Hirohashi Y, Torigoe T, et al : Small proline-rich protein-1B is overexpressed in human oral squamous cell cancer stem-like cells and is related to their growth through activation of MAP kinase signal. *Biochem Biophys Res Commun* 439 : 96-102, 2013
 - 10) Yamamoto T, Tamura Y, Kobayashi JI, et al : Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate-1 plays a role for in vivo tumor growth via intercellular communication. *Exp Cell Res* 319 : 2617-2626, 2013
 - 11) Torigoe T, Hirohashi Y, Yasuda K, et al : Constitutive expression and activation of stress response genes in cancer stem-like cells/tumour initiating cells : Potent targets for cancer stem cell therapy. *Int J Hyperthermia* 29 (5) : 436-441, 2013
 - 12) Ikeda K, Torigoe T, Matsumoto Y, et al : Resveratrol inhibits fibrogenesis and induces apoptosis in keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen* 21 (4) : 616-623, 2013 doi : 10.1111/wrr.12062.
 - 13) Kuroda T, Hirohashi Y, Torigoe T, et al : ALDH1-high ovarian cancer stem-like cells can be isolated from serous and clear cell adenocarcinoma cells, and ALDH1 high expression is associated with poor prognosis. *PLoS One* 8 (6) : e65158, 2013
 - 14) Kutomi G, Tamura Y, Tanaka T, et al : Human Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1- α (hERO1- α) is a Novel Predictor for Poor Prognosis of Breast Cancer. *Cancer Sci* 104 : 1091-1096, 2013
 - 15) Yamada R, Takahashi A, Torigoe T, et al : Preferential expression of cancer/testis genes in cancer stem-like cells : proposal of a novel sub-category, cancer/testis/stem gene. *Tissue Antigens* 81 : 428-434, 2013
 - 16) Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, et al : Prostate cancer stem-like cells/cancer-initiating cells have an autocrine system of hepatocyte growth factor. *Cancer Sci* 104 : 431-436, 2013 Selected paper in "In this issue" of the Journal
 - 17) Kiriya K, Hirohashi Y, Torigoe T, et al : Expression and function of FERMT genes in colon carcinoma cells. *Anticancer Res* 33 : 167-173, 2013
 - 18) Kitamura H, Torigoe T, Hirohashi Y, et al : Nuclear, but not cytoplasmic, localization of survivin as a negative prognostic factor for survival in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Virchows Arch* 462 : 101-107, 2013
 - 19) Kameshima H, Tsuruma T, Kutomi G, et al : Immunotherapeutic benefit of α -interferon (IFN α) in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Sci* 104 : 124-129, 2013
 - 20) Morita R, Hirohashi Y, Suzuki H, et al : DNA methyltransferase 1 is essential for initiation of the colon cancers. *Exp Mol Pathol* 94 : 322-327, 2013
 - 21) Kitamura H, Torigoe T, Hirohashi Y, et al : Prognostic impact of the expression of ALDH1 and SOX2 in urothelial cancer of the upper urinary tract. *Mod Pathol* 26 : 117-124, 2013

* * *