

会長講演

WT1 ペプチドを用いた癌の免疫療法

杉山 治夫

大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学講座教授



がんの免疫療法は、手術療法、化学療法、放射線療法の3大治療法につぐ、第4の治療法として、近年注目を集めている。免疫療法の最大の特徴は、副作用がないか、あっても軽度であるということである。この特徴が、免疫療法が近年注目を集めている最大の理由であろう。

免疫は、自然免疫と獲得免疫に大別される。自然免疫は、原始的な免疫であり、マクロファージなどの原始的な免疫細胞が中心的な役割を果たしている。自然免疫にひきつづいておこる、より高度な免疫が獲得免疫であり、Bリンパ球とTリンパ球が主役を演ずる。自然免疫によって処理され、提示された抗原に対してBリンパ球は抗体を産生し、Tリンパ球は細胞傷害性Tリンパ球(キラーT細胞)を誘導し、がんを傷害する。原始的な自然免疫が生じなければ、高度な獲得免疫は起こらない。よって、強い獲得免疫を起こすためには、自然免疫を十分に起こす必要がある。免疫は、自然免疫→獲得免疫と進行する。

この免疫療法は、非特異的と特異的に分けることができる。非特異的免疫療法は、非特異的に自然免疫を上昇させ、最終的にはがん患者体内でのがん抗原特異的免疫能を上昇させ、がんを傷害させる治療法である。特異的免疫療法は、がん抗原でがん患者さんを直接免疫したり、がん患者さんの血液を体外にとり出し、がん抗原で刺激することにより樹状細胞やリンパ球をがん抗原特異的に活性化し、これを患者さんにもどす治療法である。この治療法は、非特異的癌免疫療法とくらべ、がん抗原特異性が高いので、非特異的免疫療法よりも効果が出やすい。

がん抗原タンパク・ペプチド免疫療法は、合成したがん抗原タンパクやがん抗原ペプチドを皮膚に注射し、これらのがん抗原に対する自然免疫と、それにひきつづいておこる獲得免疫を誘起させ、がんを撲滅しようとする治療法である。我々は、WT1という遺伝子からできるがんタンパクの一部であるWT1ペプチドを用いて免疫療法を行なっているので、その詳細についてお話ししたい。ウィルムス腫瘍遺伝子WT1は、白血病などの血液悪性疾患や、ほとんどすべての種類の固形癌で高発現している。これらの患者では、WT1抗体が高率に検出され、WT1ワクチン投与前にすでにWT1特異的CTLの増加が高率に見られる。これらの結果は、WT1タンパクは高いimmunogenicityをもつtumor antigenであることを示唆している。WT1ワクチンの第I相臨床試験では、天然型9-mer WT1ペプチド(CMTWNQMNL)あるいは改変型9-mer WT1ペプチド(CYTWNQMNL)を0.3 mg/body → 1.0 mg/body → 3.0 mg/bodyとdose escalationして皮内注射した。26人にWT1ワクチンを1回以上投与した。微小残存病変をもった(WT1レベル高値)AMLの寛解期にWT1ワクチンの投与を開始した3症例では、3年半以上にわたって長期にWT1ワクチンの投与をつづけているが、WT1レベルは徐々に低下(白血病細胞量の減少を意味する)し、正常化した。白血球減少などの副作用は認められていない。臨床効

果評価病変をもった 20 例中、12 例において、腫瘍の縮小、白血病細胞の減少、腫瘍マーカーの低下などの臨床効果が出現した。これらの臨床効果と免疫応答（WT1 特異的 CTL の頻度が、WT1 ワクチン投与前に比し、1.5 倍以上増加した場合を免疫応答ありと定義した）との間に有意な相関（ $P=0.0397$ ）が見られた。上記の第 I 相臨床研究にもとづいて、改変型 WT1 ペプチド 3.0 mg / body、毎週 1 回、計 12 回投与する第 I/II 相臨床試験を開始し、第 I 相部分の安全性については、安全であることが確認されたので、第 II 相臨床研究に移行している。現在まで第 I/II 相臨床試験として 100 例以上の症例を重ねている。今後は、多施設共同臨床研究に移行したい。

がんの免疫療法は、副作用がないか、あっても軽微であるので、多くのがん患者さんが望んでいる治療法と言える。今後高齢者社会を迎え、高齢者のがんが増加すると思われるので、副作用の少ない免疫療法は、時代の要望でもあろう。