

樹状細胞を用いたがんの個別化免疫療法

Individualized immunotherapy using dendritic cells

河上 裕

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門教授



Based on the analysis on immune responses to the identified tumor antigens, we have developed individualized dendritic cell (DC) based immunotherapies. One is the immunization with DC pulsed with autologous tumor lysates, and the clinical trial demonstrated tumor regression in some melanoma patients. The other is the intratumoral administration of DC pulsed with BCG-CWS following cryoablative tumor pretreatment. This protocol is effective on relatively large tumors in mouse model. Three clinical trials for liver metastases, melanoma, and lung cancer, are currently in progress.

我々は、ヒト腫瘍抗原を同定し、免疫応答を検討した結果、癌細胞の遺伝子異常、特に癌の悪性形質に関与する異常遺伝子に由来する変異ペプチド抗原が、癌の免疫学的拒絶の誘導に有用であること、それらはしばしば自家固有抗原であること、また、共通抗原でも、癌細胞での発現量や HLA タイプも含めた免疫応答能に規定されて、症例毎に免疫原性は異なることを見いだした。すなわち、個別化免疫療法の必要性が示唆された。

自家腫瘍を用いる個別化免疫療法として、我々は、自家腫瘍成分で免疫する方法と、自家腫瘍内に免疫増強操作を加える方法を試みた。前者として、東大医科研山下教授とともに、悪性黒色腫凍結融解物を取り込ませた樹状細胞 (DC) で免疫する臨床試験を実施したところ、10 例中 2 例で複数の転移巣が急速に中心性壊死をきたす退縮が起こり、生存期間が延長したと考えられた。この機序として腫瘍血管循環障害が考えられ、臨床効果がみられた症例では腫瘍血管内皮細胞に高発現する分子に対する免疫応答が誘導されていた。

腫瘍内免疫増強操作として、マウス腫瘍モデルを用いて、単純ヘルペスウイルス (HSV) の腫瘍内投与により、HSV タンパクや核酸による DC 活性化を介して、全身性に誘導された抗腫瘍 T 細胞により、同じマウスの未処置腫瘍をも退縮できることを見いだした。次に、DC 腫瘍内投与の効果を検討した。DC 単独投与の効果は弱いので、腫瘍の凍結融解前処置を行うことにより、投与 DC による腫瘍抗原取り込み効率を上げ、さらに、DC に BCG-CWS など TLR 刺激シグナルを適切に入れて、DC 成熟活性化を促進させる改良を加えることにより、抗腫瘍効果の増強に成功した。

この方法を臨床試験で試すために、GMP 規格抗 CD14 抗体磁気ビーズと CliniMACS 装置を用いて分離した単球から DC をバック内で誘導する半閉鎖法を確立し、最初に、進行消化器癌に対して、KLH 感作 DC を腫瘍内投与する臨床試験を実施した。頻回に化学療法を受けた進行癌症例からは、樹状細胞の回収率や成熟化能が低下する可能性があることが判明した。腫瘍組織内では免疫抑制的環境のために、投与樹状細胞が十分に免疫誘導できない可能性が考えられたが、本臨床試験では、DC に感作した KLH とウィルスペプチドに対する全身性の免疫応答の上昇が確認された。重篤な副作用は認められなかったが、抗腫瘍効果は、1 例で 3 個の小さな肝転移巣の消失が認められただけで弱かった。現在、悪性黒色腫皮下腫瘍と肺癌に対して、凍結融解腫瘍前処置後の BCG-CWS 感作 DC 腫瘍内投与、また消化器癌肝転移に対して凍結融解前処置後の KLH 感作 DC 腫瘍内投与の臨床試験を開始している。