

## シンポジウム

### 1. 細胞・免疫療法の最前線

司会 九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 岡本 勇  
司会 大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 保仙 直毅

#### 司会者のことば

がん免疫の理解に基づいたがん免疫療法の発展に伴い、現在では数多くのがんの治療において、免疫療法はもはや中心的存在と言っても過言ではない。その代表的なものは免疫チェックポイント阻害療法である。免疫チェックポイント阻害により、元々自分の体の中に存在したがんを攻撃するリンパ球が活性化する。本治療法と多くの分子標的薬や抗がん剤との併用も進んでおり、数多くのがん種の治療に革命的变化を起こしている。一方で、免疫チェックポイント阻害剤の効果が得られない患者も数多く存在し、その原因を解明し克服するための研究も進んでいる。

別のタイプの免疫療法として、自分の体の中にあるがんを攻撃するリンパ球を活性化するのではなく、全てのリンパ球に無理やりがんを攻撃させる機構を用いた治療法が存在し、血液内科領域を中心に広く用いられるようになっていく。一つはがんを見つけ出すセンサーを体外に取り出した自分のリンパ球に遺伝子導入して体

に戻すCAR T細胞療法であり、もう一つはがん細胞とリンパ球を無理やり会合させて細胞傷害を起こさせる二重特異性抗体療法というものである。いずれもその効果は非常に高く広まりを見せており、今後固形がんへ広がっていくことも期待される。また、CAR T細胞は難治性自己免疫疾患への応用がスタートしており、効果が期待される。

本シンポジウムでは、まずは固形がんにおいて治療の中心となった免疫チェックポイント阻害剤についての研究、臨床の最前線についてご講演をいただく。また、血液がんにたいして広く用いられているCAR T細胞療法、二重特異性抗体について、今後の固形がんへの応用への展望も含めたご講演をいただく。さらにはCAR T細胞については自己免疫疾患への応用の展望についてもご紹介いただく。日進月歩の細胞・免疫療法の最前線について日本内科学会会員の理解が深まることを期待したい。

## 1) 免疫チェックポイント阻害薬研究の最前線

岡山大学学術研究院医歯薬学域 (医) 腫瘍微小環境学分野/岡山大学病院呼吸器内科 富樫 庸介

がん細胞は免疫系から巧みに逃れて生存しているとされている。特にその免疫逃避メカニズムの1つであるPD-1やCTLA-4といった免疫チェックポイント分子が重要で、それらを阻害する免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は様々ながん種で効果が証明され、がん治療の在り方を大きく変えた。「完治」したかのような場合もあるが、その頻度は少なく、効果を高めるために様々な研究開発が行われている。ICIはT細胞を活性化して効果を発揮している治療方法であり、特に腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) が本態解明には重要である。TILは非常に不均一であり、塊の解析では本質は見えてこないため、1細胞解析をすることが重要である。タンパク質だけではなく、遺伝子レベル、さらには空間情報を保持したままでも1細胞レベルで解析可能になり様々なことがわかってきた。我々は、TILの中でもPD-

1などを高発現した疲弊T細胞ががん細胞を直接攻撃するT細胞であることを証明した。そして、そのような疲弊T細胞に、PD-1やCTLA-4以外の抑制性の免疫チェックポイント分子が高発現し、耐性化してしまうことや制御性T細胞といった抑制性の細胞がICIの耐性に寄与していることも報告している。また空間情報を保持した1細胞解析から、腫瘍局所に形成される3次リンパ様構造 (TLS) にも疲弊T細胞が存在し、ICIの治療効果、特に長期奏効に重要であることも明らかにしている。T細胞疲弊にはミトコンドリア障害の関与が報告されていたが、我々は異常なミトコドリアががん細胞からTILへ伝播し「乗っ取る」ことで代謝障害が起きてしまい、ICIが効きにくくなることも明らかにした。このような新しい知見からICIの効果を高め長期奏効を達成できるような治療の研究開発が進んでいる。

## 2) 免疫チェックポイント阻害薬がもたらした肺癌治療革命

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器・腫瘍内科学分野 清家 正博

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の登場は、肺癌治療にパラダイムシフトをもたらした。2015年に本邦でニボルマブが既治療進行非小細胞肺癌 (NSCLC) に承認されて以降、PD-1/PD-L1阻害薬およびCTLA4阻害薬は治療体系を急速に変化させた。2017年にはPD-L1高発現例に対するペムブロリズマブが一次治療として承認され、2019年には細胞傷害性抗癌薬との複合免疫療法が標準治療として確立した。さらに、2019年に

は小細胞肺癌にもICIが適応となった。肺癌の薬物療法は、従来の細胞傷害性抗癌薬主体の治療から、ICIと分子標的薬を基軸とした治療戦略へと大きく舵が切れ、治療パラダイムは大きく再編された。

ICIは腫瘍免疫抑制の解除により、一部患者において長期生存を実現し、“tail plateau”を形成するなど、治療概念を根底から変えた点が特徴的である。こうした進展を背景に、治療適応は進行癌から局所進行癌へと拡大し、2021年には完全切除後の術後補助療法としてアテゾリズマ

各演者の略歴は140~141頁に記載

ブが承認され、周術期治療にもICI時代が本格的に到来した。さらに術前補助療法および術前・術後療法も保険適用となり、切除可能NSCLCにおける再発抑制と治癒率向上を目指す戦略が進展している。

現在は主にPD-L1 発現に基づく患者選択が行われているが、新たな効果予測バイオマーカー

の確立が強く望まれている。また、免疫関連有害事象 (irAE) は多臓器に及ぶため、迅速な対応と適切な治療には多職種・他診療科との連携が不可欠である。

本講演では、ICI治療のエビデンスの変遷を俯瞰し、現状と課題を整理するとともに、今後ICI治療の展望について概説する。

---

### 3) CAR-T療法の現在そして未来

順天堂大学大学院医学研究科血液内科学 安藤 美樹

腫瘍細胞は、免疫応答から巧みに逃避することで、生存、増殖を続ける。腫瘍免疫逃避機構を克服するために開発された治療の1つが、キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor : CAR) T細胞療法である。CARは、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体の抗原認識部位と共刺激分子、更にT細胞受容体 (TCR) のζ鎖を融合させた遺伝子で構成されており、患者T細胞にこの遺伝子を導入することでCAR発現T細胞 (CAR-T細胞) を作製する。CAR-T細胞は、腫瘍特異的な抗原を認識した後、そのシグナルはζ鎖を通じてT細胞内に伝達される。また、共刺激分子によりT細胞の活性も増強する。活性化したCAR-T細胞は、細胞傷害性蛋白を放出して腫瘍細胞に細胞死を誘導する。TCRによる抗原認識と異なり、主要組織適合性遺伝子複合体 (MHC) 非拘

束性に細胞表面に発現している腫瘍抗原を認識するので、抗原提示にMHC分子は必要ない。CAR-T細胞療法は、2017年に米国食品医薬品局 (FDA) で最初のCAR-T製剤が承認されて以来、現在までに本邦では、5種類の自家CAR-T製剤が薬事承認されている。これらのCAR-T製剤は、再発または難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病、B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫に適応があり、最近では自己免疫疾患などの非悪性疾患の治療にも開発が進められている。更に難治性の固形がんにも有効なCAR-T細胞療法の開発を目指すため、多くの研究者が様々な次世代CAR-T細胞の研究を行っている。本稿では、現在のCAR-T細胞療法の現状と問題点、更に次世代CAR-T細胞の開発など展望について概説する。

---

### 4) 二重特異性抗体療法の最前線

愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学講座、愛媛大学プロテオサイエンスセンター免疫制御学部門

越智 俊元

近年、合成生物学の技術の進歩に伴って、1つの抗体に2種類の抗原特異性を賦与した二重特異性抗体 (bispecific antibody : BsAb) が開発

されている。その結果、異なるタンパクや細胞どうしを人工的に結びつけて活性化させる新たな治療法が国内でも臨床応用されている。

BsAbは、とくに血液疾患領域において盛んに使用されている。例えば、凝固第IX因子と第X因子とに同時に結合できる、第VIII因子の機能性に類似させるかたちで開発されたemicizumab (FIX x FX)は、血友病の新たな治療薬として位置づけられている。また、再発難治B細胞急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia : ALL) においては、ALL細胞が発現するCD19とヒトT細胞のCD3とに結合するblinatumomab (CD19 x CD3)が開発された。その結果、2種類の細胞のあいだに人工的な免疫学的シナプスを形成して、体内のT細胞によって腫瘍細胞を攻撃することが可能となった。この知見が広く応用されて、最近では、再発難治B細胞悪性リンパ腫

に対するBsAb治療薬としてepcoritamab・mosunetuzumab (CD20 x CD3), 再発難治多発性骨髄腫に対するteclistamab・elranatamab (BCMA x CD3)・talquetamab (GPRC5D x CD3)などのBsAb製剤が次々と実臨床で使用されるようになり、これまでとは異なる作用機序に基づいて、再発難治症例に対しても顕著な治療効果を誘導できることが示されている。

そこで本講演では、血液疾患、とくに造血器腫瘍を中心として、BsAb療法の背景・機序・臨床について重要と考えられる点を概説する。そして、新たなBsAbの開発状況と今後の展望についても議論を深めたい。

## 5) 自己免疫疾患に対するCAR T細胞療法

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器免疫内科学 沖田 康孝

自己免疫疾患は、免疫寛容の破綻により自己組織への免疫反応（炎症）が持続し、多臓器に組織障害を引き起こす疾患群である。自己免疫疾患では、組織破壊、組織内の自己反応性T細胞・B細胞の活性化、自己抗体産生、自己抗体などによる組織破壊という「自己免疫ループ」が形成される。特に組織内に浸潤した免疫細胞は既存薬剤が到達しにくく完全除去が困難であったために、自己免疫ループを根本的に断ち切る治療は存在しなかった。

近年、少数例ながら、B細胞の分化過程全般に発現するCD19を標的としたキメラ抗原受容体導入T細胞 (Chimeric antigen receptor T cell : CAR T細胞)療法が、全身性エリテマトーデス、特発性炎症性筋疾患、全身性強皮症、ANCA関連血管炎の難治例で奏効し、薬物治療を要さない「ドラッグフリー寛解」を達成したことが報告された。CAR T細胞投与後には、血中B細胞

の完全消失に加え、リンパ節胚中心の消失、自己抗体の陰性化、T細胞表現型の変化が認められ、自己免疫ループが遮断された可能性が示唆された。さらに投与後100日以降にB細胞の回復(免疫再構築)がみられ、回復したB細胞の多くがナイーブB細胞であり自己反応性B細胞は検出されなかった。これらの所見は、CD19を標的としたCAR T細胞療法が自己免疫疾患において「免疫リセット」を誘導しうることを示唆する。

自己免疫疾患診療の現行目標は薬物治療下での寛解維持であるが、CAR T細胞療法は薬剤非依存性の長期寛解、すなわち「治癒」に近い状態を現実的な目標へと押し上げつつある。日本を含む世界で自己免疫疾患に対するCAR T細胞療法の実用化に向けた研究が進むなか、「免疫リセット」に基づく新たな治療パラダイムの確立に向け、更なるエビデンスの蓄積が期待される。