

樹状細胞ワクチン療法

樹状細胞ワクチンで難治がんにも挑む

—再生医療等製品としての薬事承認を目指して

矢崎雄一郎 テラ株式会社代表取締役



免疫の働きはがん細胞も排除する

免疫の働きは、がん細胞などの異常な細胞を異物として体の外に排除する。免疫によってがん細胞が取り除かれる仕組みは、図1のようになっている。

がん細胞の表面には、正常な細胞には見られない異常なタンパク質（抗原）が出ている。樹状細胞は、この抗原を取り込んで細胞内で分解し、抗原の断片（抗原ペプチド）として自らの表面に出す。

そして、「この抗原ペプチドががん細胞の目印である、これを持つ相手を攻撃せよ」と未熟なTリンパ球に指令する（この働きを、「抗原提示」と呼ぶ）。樹状細胞は、攻撃のターゲットをほかの免疫細胞に伝える、いわば司令塔である。

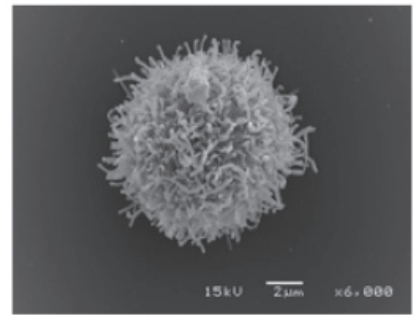
樹状細胞からがん細胞の目印を教わった未熟なTリンパ球は、活性化されて成熟し、キラーT細胞やヘルパーT細胞に変化する。活性化したキラーT細胞は攻撃力の高い細胞で、がん細胞を狙い撃ちする兵士である。速やかに増えて、

血流にのって移動し、教わった目印をもつ特定のがん細胞を攻撃する。キラーT細胞は、がん細胞の膜に穴を開けて内部の核を破壊したり、がん細胞を自滅させたりする。ヘルパーT細胞は、キラーT細胞の増殖や活性化を支援する助け役である。

死滅したがん細胞から流れ出た一部のタンパク質は樹状細胞を活性化させる。こうして、がん細胞に対する攻撃力はさらに強められる。

免疫の司令塔、樹状細胞でがんを治す

免疫力を利用したがん治療の研究がさかんになったのは1970年代以降で、さまざまな免疫療法が考案された。そのひとつが樹状細胞ワクチン療法で、研究結果が初めて報告されたのは1995年である。テラ株式会社（以下、テラ）では2005年から樹状細胞ワクチン療法の技術を医療機関に提供しており、これまでに1万1000名以上の方がテラの樹状細胞



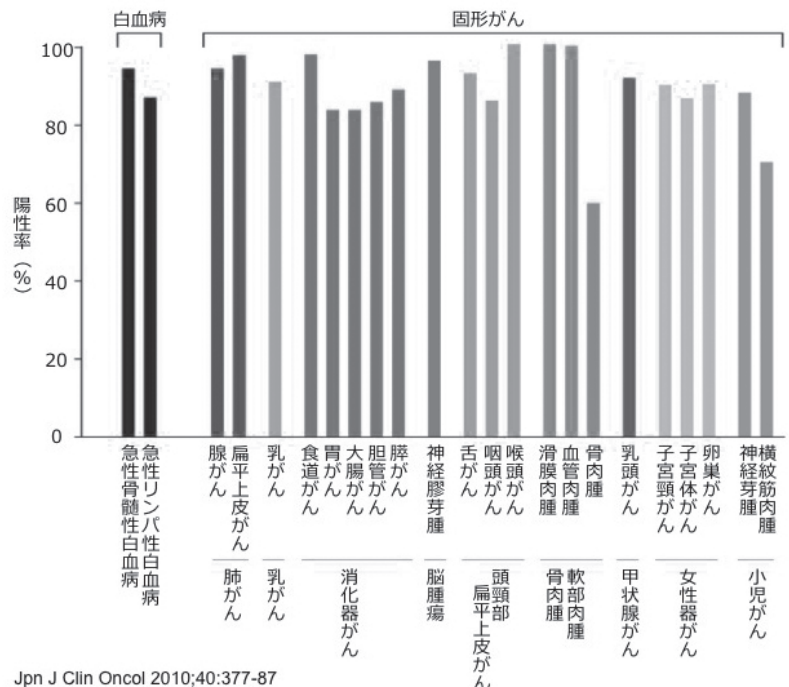
※樹状細胞 (提供: 東京慈恵会医科大学)

図3 樹状細胞

転移がんでも病状が改善したり病気の進行が緩やかになったりすることが報告されている。

B. さまざまな治療法と組み合わせられる

樹状細胞ワクチン療法は、手術や抗がん剤治療、放射線治療と並行して行え、組み合わせによって相乗効果が期待できる。たとえば、樹状細胞ワクチン療法と抗がん剤とを併用すると余命が延びたという研究結果が報告されている。また、樹状細胞ワクチン療法と他の免疫療法、たとえば免疫チェックポイント阻害剤との併用が相乗効果をもたらす可能性も示されており、併用療法のさらなる開発と検証を速やかに行っていくことを考えている。



Jpn J Clin Oncol 2010;40:377-87

図4 各がんにおける WT1 発現率

C. 副作用が軽い

樹状細胞ワクチン療法では患者さん自身の細胞を原料にするので、拒絶反応の生じるおそれはない。また、抗がん剤や放射線による治療ががん細胞だけでなく正常な細胞にも影響して辛い副作用を引き起こすのに対して、樹状細胞ワクチン療法ではがん細胞だけが攻撃されるので、人体に悪影響が生じる危険性が低い。これまでに報告されている主な副作用は、発熱、全身のだるさ、注射局所の皮膚の発赤・腫れ・痛みなどで、数日に軽快する。副作用が軽いことから、樹状細胞ワクチンは外来で投与でき、入院の必要はない。普段の生活を送りながら治療に取り組めるので、がん治療と職業生活を両立したい方にも適している。

報告されている主な副作用は、発熱、全身のだるさ、注射局所の皮膚の発赤・腫れ・痛みなどで、数日に軽快する。副作用が軽いことから、樹状細胞ワクチンは外来で投与でき、入院の必要はない。普段の生活を送りながら治療に取り組めるので、がん治療と職業生活を両立したい方にも適している。

**臨床効果の例
膵臓がん・肺がん**

テラの樹状細胞ワクチン療法は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づいて、厚生労働省から認められた上で、保険外診療として患者さんに実施されている。われわれは安全な治療が提供されるように留意し、医療機関や大学の医師・研究者らと協力しながら科学的データを積みあげてきた。これまでに、18編の原著論文と5編の総説が発表されている(※)。

テラの樹状細胞ワクチン療法で治療を行った患者さんでは、膵臓がんの患者さんがもつとも多い。膵臓がんは治療が難しいがんの代表である。進行膵臓がんに対するテラの樹状細胞ワクチン療法の成績をまとめた論文7編から2編を紹介する。

1編目は、手術ができない膵臓がん患者さん255名に抗がん剤治療と樹状細胞ワクチン療法を併用した場合の延命効果について調べた研究である(※)。手術ができない膵臓がん患者さんの生存期間は、ステージⅢの患者さんで9ヶ月、ステージⅣの患者さんで11ヶ月と言われ、ステージⅣの患

者さんではさらに短い。これに対して、この研究では、診断されてから患者さんが亡くなるまでの生存期間は16・5カ月（中央値、以下同様）であった。治療効果が出た患者さんでは、樹状細胞ワクチン療法を開始して10カ月目頃から延命効果が出現するという独特のパターン（遅発性効果）が見られた。

2編目は、抗がん剤治療中（ゲムシタビン）で初発ステージIVの膵臓がん患者さん10名を対象とした研究である^{※3}。樹状細胞ワクチン療法を行う際に使うペプチドを変えて、成績の違いを調べた。WT1クラスIペプチドとクラスIIペプチドの2種を使用した7名では、7名中6名でがんの進行が止まった^{※4}。

これに対して、この2種を使わなかった患者さんでがんの進行が止まったのは3名中1名であった（病勢コントロール率85・7%対33・3%）。

膵臓がん以外のがんについても、樹状細胞ワクチン療法の有効性が示されている。その中から、ステージIIIまたはIVの非小細胞肺がん、樹状細胞ワクチン療法と抗がん剤治療とを併用した研究を紹介

介する^{※5}。一般に、このような患者さんが診断されてから亡くなるまでの生存期間はステージIIIで16〜22カ月、ステージIVではさらに短いとされる。260名の肺がん患者さんを対象としたこの研究では、肺がんと診断された日から生存期間は33・0カ月で、なかでも肺腺がんに対する効果が高かった。

- ※1 論文の詳細については、テラ株式会社ホームページを参照 <https://www.tella.jp/public/reliability/system.php>
- ※2 Cancer Immunol Immunother 2014;63:797-806
- ※3 Clin Cancer Res 2014;20:4228-39
- ※4 RECIST基準¹⁾安定 (stable disease: SD)
- ※5 Cancer Immunol Immunother 2016;65:1099-111

治験製品提供者としてのチャレンジ

新しい治療製品が世に出て病院などで広く使われるようになるた

めには、厚生労働省の審査を受けて「医薬品（細胞製品の場合は「再生医療等製品」）として承認される必要がある。ボランティアとして参加してくださる患者さんや健康な方に製品を投与してみて、期

待した効果が得られ予想外の重い副作用が出ないかを確認し、国の承認を得るためのデータを集める研究を「治験」という。治験は、厳格なルールにもとづいて行われる。

2017年3月より、和歌山県立医科大学附属病院で膵臓がんを対象とした樹状細胞ワクチン療法の治験が実施されている。この治験で膵臓がん患者さんに試験的に投与されている樹状細胞ワクチン「TJPO-001」は、テラの子会社で医薬品事業を担うテラファーマ株式会社（以下、テラファーマ）が製造している。テラファーマは、神奈川県川崎市にあるライフイノベーションセンター内に細胞培養加工施設を設置している。ライフイノベーションセンターは、再生・細胞医療の産業化を目指して神奈川県が整備した施設で、陸路、空路ともにアクセスが良く製品を全国に搬送する上でたいへん好都合である。

治験に樹状細胞ワクチンを提供する上でもっとも大きな課題となつたのは、いかに品質を安定させるかであった。人の細胞が原材料であり細胞ごとのばらつきが大きいだけでなく、製造工程が複雑で

あることから、製品の品質の担保はたいへん困難であった。テラファーマはこの課題を克服し、品質の安定した細胞製品を製造する技術を開発した。

治験を通じて安全性・有効性に関する十分なデータが集まったあかつきには、それを根拠にテラファーマは国からの承認を取得して、樹状細胞ワクチンの製造販売を行いたいと考えている。保険診療として行うことが認められれば、全国の患者さんに手頃な価格で樹状細胞ワクチン療法を受けていただけるようになる。

テラは、これまでに臨床で培ってきた実績、多くの医師や研究者からの助言、そしてグループ一丸となつての取り組みによって、安全で有効な樹状細胞ワクチン療法を確立してきた。優れた製品を一日も早く、より多くの患者さんのもとに届けるために、薬事承認に向けた努力を続けていく所存である。