がんワクチン治療

神奈川県立がんセンターがんワクチンセンター医長
和　田　　聡
（聞き手　池脇克則）

がんワクチン治療についてご教示ください。

＜埼玉県勤務医＞

池脇　がんワクチン治療の質問です。がんワクチン療法といういい方のほうがよく使われているようですけれども、何となくわかったようでわからない方も多いのではないかと思うのです。まず基本的なところ、がんワクチン治療が生まれた背景や、どうして効くのか、効くことが予想されているのか、そのあたりをまず教えてください。

和田　今お話にありましたように、ワクチンというと、感染のワクチンが一般的で、インフルエンザワクチン、はしかのワクチン、感染を予防するワクチンなどが皆さんのイメージに一番近いかと思います。では、がんのワクチンはどうなのか。確かにがんのワクチンの中にも予防のワクチンといったものがあります。肝炎ウイルスやヒトパピローマウイルスが原因となり、がんに発展するといったことがわかってきましたので、それを予防するワクチン治療も行われていますが、がんの原因になるとわかっているものはそう多くはありません。予防のがんワクチンというのはまだまだ開発途上ということになります。

では、どの段階でがんワクチンを行っているのかといいますと、がんになった後、すなわち治療の場面でがんワクチンが現在広く行われています。

がんワクチンは抗がん剤とは違います。抗がん剤は入れた薬がそのままがんをやっつけますが、がんワクチンはワクチンがそのままがんをやっつけるわけではありません。ワクチンが体の中の免疫を活性化し、活性化した免疫ががんをやっつける、これががんワクチンの仕組みになります。

池脇　そうすると、ワクチンが直接ではなくて、ワクチンが何かを介して

免疫力をアップさせて、最終的にやっつける、そういうきっかけをつくるのがワクチン治療ですね。

和田　そうですね。

池脇　いつぐらいからそういったものが注目されてきたのでしょうか。国内に限らず、海外でも研究対象だと思うのですけれども、歴史的な背景はどうなのでしょう。

和田　がんワクチンにおける歴史的な背景で最初だといわれているのが、1890年代、アメリカのウィリアム・コーリーという整形外科医によるコーリーワクチンです。がん患者さんを診ている中で、ある肉腫の患者さんが感染症を引き起こした後に、がんが消えたのを見て、感染を起こすことによってがんは治せるのではないかということに着目しました。そして、今ではもちろんあり得ないのですけれども、それに近い菌を別の患者さんの肉腫に投与したところ、患者さんの肉腫が小さくなっていったことから、これをコーリーの毒、コーリーワクチンというかたちでがんワクチンが始められたといわれています。

池脇　1890年というとだいぶ前ですね。

和田　そうです。もう100年以上前の話になり、歴史としては長いと思います。

池脇　その後、次のブレークスルーというか、何かがあるように思うのですけれども。

和田　長い間、暗黒の時というか、ワクチンをやっても効かない時代がありました。先ほどのコーリーワクチンは、菌を使って体の中の、どんな免疫かわからないのだけれども、何かの免疫を活性化して、がんをやっつけた。そういったものが長い間使われて、例えばBCGやキノコ類に使われるレンチナンなどを使って、体の中の免疫を活性化してがんをやっつけようといった試みが行われてきました。

そんな中で、1991年にベルギーのチェリー・ブーン博士が、腫瘍の中に腫瘍特異的な物質があることを発見しました。実は人間の中で腫瘍は育っていきますから、自分の持っている正常細胞を含みながら、がん細胞は増えていくのですけれども、そのがん細胞に特異的な物質があることを見つけて、これを腫瘍抗原と名づけ、そこから腫瘍特異的ながんワクチンが発達してきたことになります。

池脇　日本でも活発に研究が行われていると思うのですけれども、ワクチン治療の、最初のワクチンから最終的に腫瘍を攻撃するまでの道のりにおいて、どういう細胞がそこに関与してくるのでしょうか。

和田　がんワクチンといっても、たくさん種類があるわけですが、先ほどの腫瘍抗原が見つかってから、最初はこの大きな蛋白物質をワクチンとして

使うことが試みられました。また、その蛋白物質のもととなるDNAをワクチンとしても使っていたわけですが、これらのワクチンではなかなか効果が得られなかったのです。

その中で、実はワクチンによって、がんをやっつける細胞がわかってきました。一般的に免疫というのは自然免疫と獲得免疫に分けられますが、ワクチンによって効果を発揮する免疫は獲得免疫であるということがわかってきました。また獲得免疫の中に、T細胞・B細胞がありますが、特にT細胞が重要であることがわかってきました。そのT細胞が先ほどのがん抗原、腫瘍抗原の全部を認識するのではなく、その一部のペプチドを認識することもわかってきました。

ペプチドというのは、アミノ酸が９～25個ぐらい集まったものですが、それぐらい小さな物質をT細胞が認識できるということがわかりました。それによって、腫瘍抗原を全体としてワクチン接種するのではなく、T細胞を刺激するようなペプチドをワクチンにするようになりました。ペプチドワクチンというものがそこから発達してきたということになります。

池脇　がんの特異的な蛋白物質の中のさらに一部ペプチド、これを使うようになってだいぶ研究が進んできたということでしょうか。

和田　そうですね。それによって、小さな物質で免疫を活性化できることがわかり、また腫瘍特異的なワクチンができることから、1990年代後半からいろいろな工夫がなされながら臨床試験が行われているのが現状です。

池脇　私がかじった知識では、白血球の血液型といわれているHLAが、このがんワクチン療法では非常に大切なものとか。これはどのようにかかわってくるのでしょうか。

和田　先ほどT細胞が認識できるのは一部のペプチドだという話をしましたが、T細胞というのはペプチドそのものは認識できないのです。実は、ペプチドがお皿に乗っていないとT細胞は認識できない。このお皿のことを、白血球の型（HLA）といいます。移植手術などではよく使われますが、皆さんがいわれる血液型というのは赤血球の型になります。それに対してT細胞が認識するのは白血球の型に乗ったペプチドであり、それらを総合的に見て認識するシステムになっています。

池脇　ペプチドとお皿の組み合わせ、それが最終的に免疫のT細胞に働いて活性化し、あとはT細胞ががんをターゲットにしてくれる。

和田　そうですね。いわゆるワクチンによって教育を受けたT細胞というのは、お皿に乗ったペプチドを見つけに体の中をめぐっていくわけですが、そのペプチド自体はがんにしか発現しない。ですので、がんのみをやっつけ

られる。すなわち、副作用が少ない治療ができるだろうと考えられています。

池脇　非常に画期的な治療法になる可能性がありますね。抗原ペプチドにいいものがあれば、もっと進展しそうな気がするのですが、現状はどうなのでしょう。

和田　抗原という意味では、何百種類、何千種類という抗原が現在わかってきています。ただ、その中のすべてが免疫を活性化するわけではありません。免疫を活性化することがわかったものに関して、いろいろな臨床試験というかたちで効果の検証が行われているわけですが、1990年代後半から20年近く経つ今でも、ペプチドワクチンに関しては、まだ薬には至っていないのが現状です。

池脇　先生の施設も含め、臨床治験というかたちでその効果あるいは安全性を検証されているのだと思いますけれども、試験の現状、あるいは今後の展望を含めてお聞きしたいのですが。

和田　今お話ししましたように、ペプチドワクチンとしてはまだ薬になっていないのが現状です。ただ、これまで多数の臨床試験が行われたことによって、その欠点もわかってきました。今我々が相手にしている腫瘍、特に固形がんの腫瘍は、heterogeneityというか、バラエティに富んでいる。その中の一つのペプチド、一つの抗原だけでも何とかなるのだろうと考えられて行われてきたのですが、それがなかなか難しかったことから、それを幾つか組み合わせるカクテルという方法が今行われてきています。

また、腫瘍抗原、腫瘍特異的という話をしたのですけれども、実は腫瘍特異的ではあるのですが、小さいころにあった胎性の抗原などが、正常でも少量ながら発現していた。それが、がんだから強く発現しているということから腫瘍抗原ととらえられている部分もあるのですが、人間の体はもともと自分の体に存在したものに対しては、免疫は反応できないというプログラムがあります。それを強く刺激することによって少し反応を起こし、がんをやっつけようというのが今行われている方法ですが、免疫の能力自体は弱いです。これが強くなってしまうと自己免疫反応を起こしてしまうので、起こらないような仕組みになっています。

では標的とする抗原はそれでいいのかということが、現在、欠点としてわかってきまして、本当にがん特異的なものは何だろうかということが最近検証されました。一つにがん細胞は変異（mutation）を起こすのですが、この変異を起こした細胞、変異を起こした物質は、もともと我々の体内にはないものですから、いわゆる異物として考えられやすい。こういったものを今後、ワクチンとすることによって、強い効果が得られるだろうと考えられていま

す。

今後の発展、展望は、ワクチンによって得られるT細胞の活性化にあります。よく免疫はアクセルとブレーキにたとえられます。アクセルばかりを踏んでいたら自己免疫疾患を起こしてしまいますから、途中、ブレーキも踏んだりするのです。ワクチンというのは、どちらかというとアクセルを強く踏むようなことを主体とした治療法なわけですが、途中でブレーキを踏んでしまうと、いかに強いワクチンを行ったとしても、この免疫は活性化できない。そういったことから、今後はアクセルとともにブレーキを少し解除するようなものとの併用療法が行われていくのではないかと考えられています。

池脇　がんの外科治療、化学療法、そして放射線治療に続く第４の治療として、多くの方に活用される日が来るのが待ち遠しいです。ありがとうございました。