

頭頸部癌の光免疫療法

国立がん研究センター東病院先端医療科長

土井 俊彦

(聞き手 池脇克則)

頭頸部癌に対して2020年9月に承認された光免疫療法（イルミノックス）についてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

池脇 2020年9月に光免疫療法が承認されたということです。画期的で、しかも日本の研究者が開発したということですが、どういう治療なのか教えてください。

土井 非常に面白いメカニズムになっています。おそらく10年とか20年前にミサイル療法というものをお聞きになったことがあるのではないのでしょうか。抗体という蛋白質ががん細胞のもとに届いて、そこに抗がん剤のようなものがあると、がんを殺すというものがあったと思うのですが、機序的には非常によく似ています。

抗がん剤を結合させずに、いわゆる光感受性物質、ある色素を抗体に結合させます。抗体は何をしているかというと、単にこの色素を腫瘍に届けてしまう運び屋なのです。この抗体は、が

ん細胞の表面にあるEGFRと呼ばれる特殊な蛋白を目印にして結合します。

ここについている色素が非常に面白い性格を持っていて、テレビのリモコンからちらっと見える赤い光によく似た近赤外線というものを外から当てると、活性化し抗体とともにがんの細胞膜に穴をあけてしまうのです。穴があいてしまったがん細胞は自分の周りがある水がどんどん入ってきてしまうので、風船のように膨らんで自爆するとか、破裂してしまうことになりません。

そういうメカニズムで殺されているので、最近では武装化抗体、armed antibodyという新しい薬剤、その中の一つになっています。このarmed antibodyに関して言うと、そのほか非常に

抗がん剤と結びついているADCという薬もあるのですが、それもけっこう画期的な薬で、非常に注目されている薬の一つだと私たちは考えています。

池脇 この治療をここまで持ってこられたのはNIHの小林久隆先生だということです。小林先生は実は学生の頃から研究に入られて、がん細胞にくっつく抗体に薬や放射性同位元素をくっつけて治療に結びつかないかという構想をお持ちでした。しかし、なかなかがん細胞だけ特異的に攻撃するのは難しいというところあたりから、いろいろな紆余曲折があって、比較的最近この光感受性物質を使うという方向にきたのですね。

土井 そうですね。もともと先ほど言った武装化抗体とかミサイル療法というのは、抗体に、放射線や抗がん剤をつけるのですが、血液の中に投与してしまうと、途中でつなぎ目が切れてしまったりするのです。そうすると、抗がん剤や放射線が体の中で散らばってしまい副作用が出てしまう。小林先生の技術の面白いところは、がん細胞に光を当てるという動作をしないとスイッチが入らないことなのです。ですから、血液の中で多少切れたとしても、そこは副作用が起こらなくて、外からうまく光が当たったところだけが、時限爆弾と言ったらいいのか、いわゆる光感受性物質というものが細胞の膜に穴をあけて死んでしまいます。いいと

ころはスイッチのオン・オフを決められることですが、逆に弱点というのは、光がもし届かないような状況ですと、その効果がなかなか出ないことです。

池脇 確かに光を当てるといっても、その光がどのくらい深部までいくのかですが、近赤外線は比較的深部まで届くタイプのもので聞いています。いかがでしょうか。

土井 この光はそれほど深くまで届きません。ただ、この技術は非常に面白くて、専門用語でIR700というその色素は、いわゆる合体ロボットではないのですが、治療に適した欲しい色素に変えていけます。今は赤い光、赤に近い光に反応するものですが、青い光、もっと人間の目に見えないような光に反応する物質もいろいろ見つかってきていますので、今後はいろいろ新しいタイプの光免疫もできてくる可能性があります。現時点では浅いところしか届かないということになります。

池脇 日本の内視鏡技術は世界のトップレベルにありますし、必ずしも体表面から光を当てなくても、内視鏡で体の深部に持って行って、というアプローチもあるのでしょうか。

土井 もともと私は内視鏡医として、こういった抗がん剤の開発に関わっていました。人間が物を見るのは光を見ている、要するに光が当たったところが見えているのです。ですから、内視鏡は何をしているかということ、光を当

てて、その反射を私たちは画像として見ていることになるので、小林先生の技術を見たときに、おそらく内視鏡の技術と非常に相性はいいだろうと思えました。今後は早期の胃がんなどにもこれを用いて内視鏡で観察すれば結局がんを殺せる可能性もありますので、そういった使い方も考えられるかもしれないですね。

池脇 抗がん剤治療は副作用との戦いというイメージが私にはあるのですが、この治療のポイントである、がん特異的にくっつく抗体と、光感受性物質、この両方の条件が本当にぴったりと合えば、この治療は副作用が見当たらない気がするのです。どうなのでしょう。

土井 非常によく効く治療法なので、がん細胞が塊で、そこのがん細胞がたくさん死んでしまうと、血管とかも巻き込んでしまい、やはり出血のリスクがありますし、組織欠損として大きくなってしまいます。痛みとか感染とか、先ほど言った光感受性物質はどうしても日光に当たったりすると皮膚炎を起こしたりするので、その間だけ暗い部屋にいていただくようなことになるかもしれません。

池脇 いずれにしても、非常に画期的な治療ですね。小林先生はNIHにおられたので、米国の研究のほうが先行しているとはいえ、いよいよ去年、日本で頭頸部癌に対して承認されました。

その2年ほど前から先生方はphase Iの治験をされているのですよね。

土井 はい。

池脇 phase Iの安全性に関してはいかがでしょうか。

土井 すでに海外の医師らが、何十人も患者さんに投与していますので、おそらく安全性の問題はないだろうと思います。ただ、これは外科医も入りながらの技術になってきます。その部分がまだ、初めて行うという技術的な安定感というところで安全性を見ていくことがメインになっています。実際に当院の外科の林先生たちが中心になって行われたのですが、最初は緊張されていたものの、非常に上手にコントロールできるということが徐々にわかってきました。安全性は極めて良好だと思います。

池脇 そして、頭頸部癌に対していよいよ承認されたのですが、これは一斉に全国的にやるのでしょうか。それとも、ある程度施設を限定してやっていくようなかたちになるのでしょうか。

土井 やはり新しい治療であり、日本人に対しての有効性をみた経験数も非常に少ないこともあります。また、先ほど申し上げたように、光を上手に当てるという治療技術の世界になってくるので、現時点では施設数を絞って、そこでトレーニングを積んだ医師たちが日本に広げていくかたちになります。この辺は、もう少し時間はかかるかも

しれないのですが、日本では高い技術水準で広がるのではないかと思います。

池脇 本当に画期的な治療であるがゆえに、着実に慎重に進めていくことを重視されているようですね。最後に、この治療のコストを考えると、抗体や光感受性物質、あるいは赤外線を作るレーザー発生装置は、それほど高くない印象があるのですが、どうなのでしょう。

土井 皆さんご存じだと思いますが、例えば再生細胞医療には億近い医療費がかかったり、最近の新薬であれば1,000万円近い金額になるのですが、抗体医薬品は非常に大量に作る事ができるインフラなどができていますし、光感受性物質自体も非常にコストが安い。レーザーの機器も、この薬を製造・販売している企業が自社製品として作っているので、トータルのコストは非常に安い治療になっているのではないかと思います。

池脇 光を当ててがん細胞を破壊す

るというのも数分ぐらいの単位でできるということで、治療そのものも入院ではなく日帰りも可能なのですか。

土井 小さい病変で、いわゆる血管を巻き込んでいないようならリスクのときは大丈夫だと思いますが、現時点では大きな病変、特にこの治療の対象となる患者さんは通常の治療で抵抗性になった患者さん、効かなくなった患者さんですので、医師の判断で入院の必要性を考えた上で行うことになると思います。

池脇 今後の治療成績が本当に楽しみな治療ですね。

土井 そうですね。今までは進行がんを中心にした開発になっていましたけれども、局所の制御率が非常にいいので、より早期の段階での治療法の開発や、抗体をかえて、いろいろな対象の癌種にも使える可能性がありますので、この技術自体は非常に楽しみにしています。

池脇 ありがとうございます。