

## 樹状細胞ワクチン療法

### 九州大学先端医療イノベーションセンター

特任助教 飯野 忠史

#### ●樹状細胞の特徴●

樹状細胞というのは、がんワクチン療法の主役であると私は考えています。樹状細胞は、自然免疫系、獲得免疫系の中核に位置していて、プロフェッショナルな抗原提示細胞です。歴史的には、19世紀の後半にランゲルハンスというドイツの研究者が最初に、皮膚にランゲルハンス細胞と命名した細胞に突起のある奇妙な形の細胞として報告しました。ランゲルハンスという人は有名なウイルヒョウという病理学者の弟子にあたりまして、21歳の時にランゲルハンス細胞を発見しました。また、ほぼ同時期に膵臓にランゲルハンス島というものも発見し歴史に名前を残しています。ランゲルハンス細胞は皮膚における抗原提示細胞であり、現在では樹状細胞とかマクロファージに近い細胞であることがわかっています。その後、樹状細胞を、機能も含めて発見、命名したのが、2011年にノーベル医学生理学賞を受賞したスタインマンという研究者で、最初の報告が1970年代になります。その後、スタインマンは徐々に樹状細胞の機能を明らかにし、その功績によりノーベル医学生理学賞の受賞となりました。

樹状細胞は、抗原提示細胞の1つです。機能的には、抗原を取り込んで、末梢からリンパ節や脾臓などのリンパ組織に移動をします。つまり、感染症が起こっている炎症の現場から感染を起こしている細胞、病原体などを取り込み、樹状細胞の中で、取り込んだ抗原、タンパク質を消化、断片化し、T細胞やB細胞などのリンパ球が集まっているリンパ組織に移動し、断片化したタンパク質、すなわちペプチドをMHCと結合させて、細胞表面に提示をします。その際、ウイルスや細胞室内の細菌に由来する内在性の抗原は、MHC class I と結合して、細胞表面に提示され、CD8陽性のT細胞、いわゆるキラーT細胞を活性化します。それに対して、細胞外の病原体や病原体に感染した細胞に由来する外来性の抗原は、MHC class II と結合して、細胞表面に提示され、CD4陽性のT細胞、いわゆるヘルパーT細胞を活性化します。ただし、樹状細胞には、Cross presentationというシステムがあるため、抗原は、MHC class I、MHC class II いずれにも提示可能であるという特徴があります。樹状細胞は抗原を取り込むと活性化し成熟化します。その際に、副刺激分子であるCD80やCD86といっ

た分子の発現、IL-12などのサイトカインの分泌が増強し、T細胞と樹状細胞の間の相互作用を増強します。樹状細胞により、活性化したヘルパーT細胞とキラーT細胞はお互いに協力して、標的抗原を発現している病原体や感染している細胞は排除します。

そこで、このような樹状細胞を司令塔とする免疫システムを人工的に誘導することで、がん治療に応用することが試みられてきました。すなわち、がん抗原を取り込ませ、提示させた樹状細胞をワクチンとして用いる樹状細胞ワクチン療法です。がん抗原として、悪性黒色腫におけるMART-1、乳がんにおけるHer-2、前立腺がんにおけるPSA、多くのがんで発現が示されたWT-1、MUC-1などは、エピトープ部位（MHC class I と結合するアミノ酸配列）が判明しており、がん抗原として用いられています。そのエピトープ部位を合成した人工ペプチドを培養した自家の樹状細胞にパルスした自家樹状細胞ワクチン療法が、わが国をはじめとして広く試みられています。これまでのところT細胞の応答の誘導効果や一部の患者における治療効果が報告されています。日本では、まだ保険承認されていませんが、Provengeというがんワクチン製剤は、患者本人から採取した末梢血を培養し、誘導した樹状細胞にPAPというがん抗原を提示させた樹状細胞ワクチンですが、2010年にホルモン抵抗性の前立腺がんの治療薬としてアメリカのFDAで承認されています。

### ●がんに対する樹状細胞ワクチン療法●

それでは次に、樹状細胞ワクチン療法を、私ども九州大学先端医療イノベーションセンターでの経験に基づいて説明いたします。

私どもは、樹状細胞療法は、臨床試験という位置付けで、安全性、有効性を確認するために行っています。対象は、標準治療、すなわち、ガイドライン上、有効性が示されている抗がん剤治療や手術療法、放射線療法などの治療が完遂したにもかかわらず、がんが再発ないし進行した方が対象となります。現在は有効な治療法が存在せず、緩和ケアに移行するしかないという問題を解決するために、標準的治療を終了した患者（または標準的治療の適応とならない患者）に対して、副作用が比較的少なくQOLを維持したまま施行できると報告されている樹状細胞療法の効果を検証することを目指しています。

対象となるがん患者の病理標本（手術標本や生検標本）を取り寄せて、がん抗原の免疫染色とMHC class I の免疫染色を行います。MHC class I が発現していないがんや適切ながん抗原が発現していないがんについては、樹状細胞の効果が期待できないので、治療対象としていません。ただし、特殊な方法になりますが、がん抗原としてライセートとしてがん細胞そのものを用いることも可能ですので、ライセート用の保存方法で冷凍保存してある検体が入手可能である場合は、ライセートを使用する樹状細胞療法が可能です。また、免疫染色と並行してHLA-A座のタイピングを行います。私どもの用いているがん抗原は、HLA-A拘束性のがん抗原とHLA非拘束性のがん抗原がありますので、最終的にはHLA-A座の型とがん組織において発現しているがん抗原の種類のリ組み合わせが適切である場合に限って樹状細胞ワクチン療法が可能です。

樹状細胞療法が可能な場合の治療の流れについて説明します。末梢血の単球をサイトカ

インGM-CSFとIL-4を加えて、10日ほど培養することで、樹状細胞を誘導します。末梢血の単球は、成分採血の方法、すなわちアフエレーシスによって単核球成分を採取します。処理血液量として4～6 L、処理時間にして3～4時間かかります。外来の診察室で行います。アフエレーシスした末梢血単核球は、CPCすなわち、細胞培養加工室という高度に空調管理、温度管理されたクリーンルームで、GMPグレードで細胞を処理、培養します。付着法で、単核球をさらに単球成分に濃縮し、GM-CSF、IL-4などのサイトカインを添加し培養します。約7日から10日ほどで、細胞の形態は、最初は丸い形状だったものが、細胞に突起ないし樹木の枝が生えたような形態、「樹状」に変化します、これが樹状細胞です。さらに樹状細胞にがん抗原のペプチドをパルスし、これを-80度以下で冷凍保存します。私どものプロトコールでは、患者さんに2週間ごとに6回投与しますので、6本のバイアルに1 mlの容量で分注して保存します。

投与の際には、樹状細胞は、解凍し、ただちに皮下投与いたします。皮下投与する場所は、がん病変に近いリンパ節の近傍の皮下となります。たとえば、肺がんであれば、頸部や腋下リンパ節近傍、大腸がんであれば鼠蹊部のリンパ節近傍の皮下ということになります。

接種したがん抗原をパルスした樹状細胞は、おそらく近傍のリンパ節に移動し、リンパ節内において、T細胞と相互作用を行い、がん抗原特異的にT細胞を活性化、増殖します。活性化したがん抗原特異的T細胞は、T細胞受容体を用いてがん細胞を識別し、がん抗原がMHC上に提示されている細胞を標的として攻撃します。これががんに対する樹状細胞ワクチン療法です。

がんに対する樹状細胞ワクチン療法は、1995年に初の臨床試験成績が報告されて以来、1,000人以上の被験者を対象に行われたことが学会や論文にて報告されています。ごく少数ですが、がんが完全になくなったという報告もなされています。多くの国内の医療機関において多数の症例で樹状細胞療法が実施されてきましたが、一定の有効性は示されるものの、有効性の証明としては限定的であるのが現状だと思います。有害事象に関しては、過去の報告では、主なものとして、発熱、投与部位での局所反応、リンパ節腫脹、疲労感などが言われています。樹状細胞ワクチン療法が関連した有害事象は一般的に少なく、発現しても軽度でコントロールが可能な程度であり、重篤な副作用は報告されていません。

今後、私どもは、適切に有効性の評価を行うために、定められた細胞加工手順に従って得られた信頼性の高い樹状細胞を用い、かつ、多数例の成績を十分なデータを持って解析する研究を通じて、先進医療あるいは大規模臨床試験による評価へとつなげる活動を行っていきたいと思います。