

2016年4月度キャンサーボード教育講演トピックス

①テラ株式会社 社長 矢崎 雄一郎 先生

樹状細胞ワクチン療法 保険適応に向けて

テラ株式会社は2004年の設立以来、「医療を創る」を企業理念に、一貫してがんに対する免疫細胞療法の研究・開発を行うとともに得られた技術を大学病院をはじめとする医療機関に提供することを事業の柱としてきた。

免疫療法を利用して腫瘍縮小効果を得る発想は1890年代に始まり、以降免疫学や周辺領域が飛躍的に発展し、現在では免疫療法が難治性がんなどに対する治療選択肢として拡大する可能性が高まってきている。

がん免疫療法には免疫力を増強する方法、免疫抑制を解除する方法に二分される。テラ株式会社が積極的に取り組んでいる樹状細胞ワクチン療法は免疫力を増強する治療法に該当し、細胞を用いて特異的にがんを狙い撃つことによって抗腫瘍効果を得ている。体内の免疫機構によってがんを認識して攻撃するプロセスはまずマクロファージや樹状細胞ががん細胞を貪食し、消化することでがん細胞由来のペプチドとしてがん抗原がその細胞表面に表出される。樹状細胞の機能はSteinman（2011年ノーベル生理学・医学賞受賞）が1973年に報告した。樹状細胞はがん抗原をMHCクラスIに乗せて抗原提示を行い、MHCクラスIとがん抗原の複合体がT細胞上のT細胞受容体と結合する。この時にシグナル伝達が行われT細胞が活性化する。活性化したT細胞によって認識されたがん細胞は活性化T細胞から分泌される細胞障害性物質によって細胞死に至る。がんに対する免疫応答ではT細胞だけではなく樹状細胞も非常に重要な役割を果たしている。

樹状細胞ワクチン療法は樹状細胞の働きを生かしたがん治療法で、患者の末梢血由来の単球を培養することにより樹状細胞を誘導し、患者のがん組織や人工的に作製したがん抗原（WT1ペプチドなど）を樹状細胞に付加させその樹状細胞を患者の体内に戻す結果、樹状細胞がリンパ球にがんの特徴を覚えこませ、リンパ球はがん細胞を狙って攻撃するようにするものである。

現在テラ株式会社が行なっている先進医療としての樹状細胞ワクチン療法は「樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法」の名称で特定の大学病院で治療を受けることができる。テラ株式会社はより効率的に細胞障害性T細胞を誘導するための抗原の選択および樹状細胞そのものの純度を高めることで、強い障害活性を持つT細胞を誘導することに力を注いでいる。そして安全、安定供給に向けた取り組みを行なっている。

現在も細胞療法、再生医療分野は驚異的な速度で発展を続けている。この分野の一翼を担うべく、テラ株式会社は今後も着実に歩みを続けていきたいと考えている。

②乳腺・内分泌外科学 鈴木 育宏 先生

乳癌検診におけるマンモグラフィ＋超音波検査の感度および特異度

：比較試験(J-START) — 超音波検査の追加により感度は向上したが、特異度が低下した

sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultra-sonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomized controlled trial. Lancet. 2015 Nov 4. Pii: S0140-6736(15)00774-6.

近年、本邦では乳がんによる死亡率が急増している。乳がんのリスク因子には様々なものがあるが、早期発見・早期治療が重要である。マンモグラフィは、乳がんの早期発見に用いられ、死亡率減少効果が証明されている唯一の乳がん検診方法であるが、若年女性やアジア人に特徴的な高濃度乳房における有効性は、50歳以上の年齢層と比較して十分とは言えない。今回の研究ではマンモグラフィ検診と比べた乳房超音波検査の利益・不利益を検証するため、40歳代の女性を対象とした大規模なランダム化比較試験を計画し実施した。

2007年7月から2011年3月にかけて、全国42の施設から76,196人の女性が登録された。参加者は参加同意後に1対1の割合でマンモグラフィに加えて超音波検査を実施するグループ（介入群）と通常のマンモグラフィ検診を実施するグループ（コントロール群）にランダムに割り振られた。割り振られた検査方法で初回とその2年後の検診を受診する研究デザインである。

主要評価項目は感度・特異度・癌発見率、初回検診における発見乳がんのステージとした。介入群では感度91.1%（95% CI [87.2-95.0]）、コントロール群では感度77.0%（95% CI [70.3-83.7]）であり有意差を持って介入群で感度が上昇した（ $p=0.0004$ ）。乳がん発見数、発見率においても介入群で有意に高値であった（介入群：184（0.50%）

vs コントロール群 117（0.32%）（ $p=0.0003$ ））。ステージ別評価では、ステージⅡまたはⅢ以上の発見がん数は両群で差は見られず、超音波検査はStage 0 or Iのがんの発見に寄与していることが明らかとなった。一方で、介入群では要精検率が有意に上昇（12.6% vs 8.8%）、侵襲的な追加検査（針生検等）の施行数も増加しており、検診の不利益も増加していた。

今後、超音波検診導入による利益と不利益との相対バランスを厳密に検討することが不可欠であると同時に、欧米に比べて明らかに低い検診受診率（本邦では30%程度）を上げることが当面の目標と言えるだろう。