

# がん免疫細胞治療の現在と未来

唐稚超 (Eric Tang)

路迦生医株式会社 董事長

## 【要旨】

2017年、台湾ではがんによる死亡者数が4万人に達し、この数字は毎年増加の一途をたどっている。世界各国の統計によると、過去30年以上にわたり、がんは主な死因の一つであり続けている。また世界保健機関(WHO)は、がん患者数は今後20年以内に57%増加すると予測されている。医師や科学者の弛まぬ努力にもかかわらず、現時点では、どのようながんの治療方法であれ、それ単独で有効的であるものは存在しない。

従来のがん治療には、手術、化学療法、放射線治療、及び分子標的治療があるが、こうした治療方法では思うような結果が得られないことが往々にしてあり、かつがん末期における予後も不良である。しかし、人々の心を大きく奮い立たせた現代医学におけるブレークスルーは、生物の体内においてがんに対抗する免疫系の機能の発見である。こうして免疫療法は、がん患者にとっての希望の光となった。がん患者の予後が不良となる主な原因は、がん細胞により免疫系の抗腫瘍反応が抑制されてしまうことにある。したがって我々の目標は、患者の免疫系を強化し、異常な細胞を排除する方法を見つけ出すことである。

これまでの免疫治療が臨床上目立った成果を残すことができなかったのは、主に免疫系のメカニズムへの理解が不十分であったためである。しかし、ここ十年ほどの間、科学者によって大きなブレークスルーが実現され、免疫治療はがん治療において数多くの顕著な成果を上げてきた。免疫治療は、免疫薬物治療と免疫細胞治療の二種類に大きく分けることができる。免疫薬物治療では、モノクローナル抗体を利用して患者の免疫系を強化することによって、がん細胞を識別し排除する。一方

免疫細胞治療では、がんのワクチンと免疫細胞の体外培養・調整を行い、身体の免疫細胞を利用してがん細胞への対抗を助けるものである。

正常な状態において、我々の身体では日々がん細胞が発生しているが、免疫系自身には、抗原提示細胞が腫瘍抗原を T 細胞に提示し、それを受け、T 細胞がさまざまな方法でがん細胞を識別・排除する。しかし、がん細胞は時間とともに突然変異し、正常細胞を装うことで、免疫系による識別を回避する。現在ではこの問題を解決するべく、科学者は、人体からいわゆる「教育済みの T 細胞」を分離し、実験室で増幅・培養した後、注射により体内に戻し、がん細胞に対抗させるという方法を採用している。この他にも、患者の血液から抗原提示細胞（例えば樹状細胞）を採取し、抗原を利用して抗原提示細胞を教育した後に体内に戻すことで、抗原提示細胞が T 細胞を教育して、最終的に T 細胞ががん細胞を識別して効果的に攻撃するという方法も可能となる。こうした治療が効果的であるように思われる一方で、実際に恩恵を得られる患者はごくわずかであるため、課題も多く存在する。その原因は、がん細胞がさまざまなメカニズムを利用して、我々の防御をかいくぐることにあ

る。長年にわたる研究により、臨床上免疫治療の焦点となるのが T 細胞であることは事実である。実際、T 細胞の特性を強化することのできる薬物も数多く、現在では多種多様な方法を利用し、体外において T 細胞の殺傷能力を増強することが可能となっている。それゆえ、今後の免疫治療においては、T 細胞の識別・排除能力の向上に焦点が置かれる。一つの典型的な例は、患者の身体のがん組織から新型抗原を取得し、T 細胞を培養するものである。このほか、将来的には複合治療ががんの主な治療方法となっていくであろう。なぜなら化学薬物または放射線治療により異常細胞の回避メカニズムを抑制することで、患者の体内に戻した細胞がより精確にがん細胞を識別することができるからである。

免疫細胞治療におけるもう一つの課題は生産コストである。免疫細胞治療の現在の技術では、培養過程において細胞の安全を確保し、汚染を防ぎ、かつ最大の治療効果を保持するべく、多くの人的資源が必要となる。それゆえ、一般の方々が

この治療方法の恩恵を受けることができるよう、コストの低減が可能な新たな生産方法の発明が欠かせない。

現在、がん治療において我々が長く待ち望んできた時がついに到来したと言える。心が奮い立たされる一方、数多くの課題が我々の前に立ちはだかっている。いかにして治療の効果を高め、生産コストを低減し、複合治療を戦略的に進めていくかが、今後の免疫治療における重点である。がん患者にとっての最大の希望が免疫治療であることに疑いの余地はない。免疫治療技術の発展のため、さらに多くの医師や科学者の協力が得られるよう切に望む。

# Current & Future of Cellular Immunotherapy

唐稚超 (Eric Tang)

路迦生医株式会社 董事長

## 【要旨】

In Taiwan, cancer is responsible for over 40,000 deaths in 2017 and the number is increasing annually. On a global scale, cancer has been the leading cause of death for more than 3 decades and WHO estimates that the prevalence of cancer will increase by 57% over the next 20 years. Despite tremendous effort invested by physicians and scientists, we have yet to discover any treatment that is effective when used individually as of yet.

Conventional cancer treatments include: surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, of which all of them deliver disappointing results and prognosis of advanced stage cancer remains poor. The discovery of our immune system and its roles in fighting cancer in vivo is one of the most exciting discoveries in modern medicine and indeed immunotherapy has been a ray of hope for many cancer patients. One major reason for the poor prognosis of patients suffering from cancer is immune evasion by cancer cells that dampen the anti-tumor immune response. It is therefore our goal and vision to find ways to exploit and enhance the properties of the host's immune system to eliminate malignant cells.

Previous clinical results of immunotherapy has been disappointing as we have yet to understand the mechanism of our immune system fully. However, scientists have made extraordinary breakthroughs over the last decades and immunotherapy has finally become a clinical validated treatment for many cancers. Immunotherapy can be categorized broadly into: drug based and cellular based.

Drug based immunotherapies include the use of monoclonal antibodies to enhance the host's immune system to recognize and eliminate cancer cells, while cellular based immunotherapies include cancer vaccines and adoptive transfer of ex vivo cultured and/or modified immune cells to assist our body to fight cancer cells.

In a natural setting, we have cancerous cells growing in our body everyday, but our immune system is able to eliminate these cancerous cells by the uptake of cancer antigens by antigen- presenting cells (APCs) and presenting these antigen information to our T cells which will in turn recognize and eliminate cancerous cells by various means. But as time passes, cancerous cells will mutate and mimic the states of natural cells to evade our immune recognition system. In order to reverse the tide, scientists are now able to isolate the so-called "trained T cells" from our body and enhance them in a laboratory before infusing them back into our body to fight the fight again. In addition, we could also collect professional APCs (e.g., Dendritic Cells) from the patient's blood and educate them with known antigens before injecting them back into our body to process the reorganization information to T cells. As promising as it may seem, we are still faced with many challenges as only a small group of patients can benefit from such treatments as cancerous cells have employed many different mechanism to escape our defense.

After years of research, T cell has been proven clinically to be the center of focus for all immunotherapies. Indeed, various drugs are developed to enhance the properties of T cells and we now have different means to enhance the killing properties of T cells in ex vivo settings. The future of immunotherapy therefore lies in our ability to strengthen the recognition and elimination properties of T cells. One classic example is the culture of T cells using neo-antigens derived from patient's cancer tissue. In addition, a multi-modality approach will be the mainstay of cancer treatment in the future as we are able to exploit mechanisms of existing chemotherapeutic drugs or radiotherapy to dampen the evading mechanism of malignant cells so that cells that we infuse into the patients are able to recognize

the target accurately.

Another major challenge of cellular immunotherapy is the cost of production. Using current technologies, cellular immunotherapy is very labor demanding as we need to make sure that the cells are safe from contamination while maintaining high efficacy during the culture process. Therefore, it is necessary for us to invent new production methods to decrease the cost of production so that the treatment will be accessible to the general public.

These are exciting times for cancer immunotherapy but there are still many challenges that lie ahead. Increasing efficacy, reducing cost, and combination strategies are the focus of future immunotherapy. Immunotherapy is definitely the most promising cancer therapy and we wish to invite more physicians and scientists to assist us in the development of the technology.