

特集

序

－がん治療における最近の話題－

直江 知樹*

はじめに

がんが本邦の死因 1 位になったのは 1981 年であるから、もう 40 年近くが過ぎている。この間も本邦の高齢化に伴って、がん罹患率は増加している。いまや日本人 2 人に 1 人はがんに罹患し、3 人に 1 人はがんで亡くなる時代と言われている。2010～2011 年に、がん診療拠点病院でがんと診断された 65 万人の患者データによれば、5 年後に生存している割合は 58.8%、がん以外の死亡を除けばその割合は 66.4%と報告されている^{1,2)}。1960 年代には、がん男性患者の 5 年生存率が 30%に満たなかったことを考えれば(国立がんセンター・データ)、治療成績は確実に向上してきたと言える。これには診断技術の進歩や検診の普及、治癒率の高い手術手技の確立、有効な化学療法などが貢献してきたと考えられる。

2015 年、厚生労働省はがん対策のさらなる「加速化」のために、①避けられるがんを防ぐための予防・早期診断、②がんによる死亡者数の減少のための治療・研究、③がんと共に生きることを可能にする社会の構築の 3 つを柱とすることを定めた。難治がんに加えて、AYA (思春期・若年成人)がんや稀少がんにも焦点を当てること、がん患者の就労支援、緩和・支持療法の充実などが加えられている。また、がん医療「均てん化」という言葉は少なくなり、先進的な医療については集

約化・拠点化を進める方向が明らかにされた。

I. 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI)

さて、ここ数年間でがん治療の大きな話題といえば、ニボルマブ(ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体、オプジーボ[®])に代表される免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) であろう。がん免疫療法は 1970 年代から非特異的な免疫賦活剤、サイトカインなどが登場したが、臨床的な有効性に乏しかった。1990 年代に入るとモノクローナル抗体のキメラ化あるいはヒト化が可能となり、21 世紀の到来と共に多くの抗体医薬品が開発された。これらは現在、免疫療法というよりも分子標的療法に位置づけられている。

一方、1990 年代からヒト腫瘍におけるがん抗原も発見されるようになるが、がんワクチンは成果を上げることができなかった。臨床エビデンスを出したのはがん免疫を高める治療法ではなく、T 細胞表面上に発現するがん免疫の抑制にかかわる分子(たとえば PD-1)を阻害する治療法である。ICI 有効症例における詳細な解析の結果、①がん細胞にはランダム点突然変異によって非自己として認識されるタンパク質が存在すること、②これらは断片化されて MHC 分子に提示されること、③ T 細胞は提示した断片を認識しうること、④しかし、T 細胞上の抑制分子(たとえば PD-1)が、がん細胞上の PD-L1 の刺激によって不活化されること(言い換えれば、がんは免疫系からエスケープしている)、⑤ ICI はこの抑制を解除し、がん細胞を排除することが、ヒトにおいて実証されたのである^{3,4)}。

* Tomoki Naoe : 国立病院機構名古屋医療センター / 「現代医学」編集委員長

いまや免疫療法は、手術療法、放射線療法、化学療法（抗がん剤）とならぶ、第4の治療法として注目されている。

II. がん遺伝子パネル検査

2つ目の話題はがんゲノムである。次世代シーケンサー（NGS）やデータ解析技術の進歩によって、ゲノムシーケンスが高速かつ安価に得られる時代となり、がんゲノム研究は飛躍的に進歩した⁵⁾。がんの本態解明研究が進んだことはもちろん、臨床では、がん遺伝子パネル検査として薬物治療の最適化に用いられるようになった⁶⁾。ただ、現在のがん遺伝子パネル検査には制約も多い。がんゲノム医療（拠点／連携）病院のみで保険適用されること、その対象は標準治療のない固形がん患者で、1回のみとなっていることなどである。さらに、パネル検査から患者にあった標的薬や治療にたどり着ける割合はまだ10～20%と低く、新規薬剤開発が同時に進むことが期待されている。将来的には、末梢血液に循環するDNAを用いて（これはリキッドバイオプシーと呼ばれている）、経時的にパネル検査を行うことが期待されている。もしもこれが実用化されれば、手術後の再発リスクや薬剤への耐性化などに応用できるかもしれない。

一方、造血器腫瘍を対象とした遺伝子パネル検査は、ようやく保険承認に向けて検体集積がはじまった（2020年夏）。固形がんと違うことは、試料が末梢血、骨髓液、リンパ組織などから抽出されたDNAとRNAを用いる点や、「治療法選択」だけでなく、分子診断や予後予測に広がる可能性がある点である。

おわりに

本特集では、各種がんの治療最前線とともに、進展著しいがん免疫療法について、レビューをお願いした。診療や研究にお忙しい中、時間を割いていただいた執筆者の方々に感謝申し上げる。

利益相反

筆者は本論文において、開示すべき利益相反はありません。

文献

- 1) 厚生労働省：がん対策加速化プラン．2020年7月18日 (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000107766.pdf>)
- 2) 厚生労働省：「がん研究10か年戦略」について．2020年7月18日 (<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000042870.pdf>)
- 3) Schumacher TN, et al : Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015 ; **348** : 69-74.
- 4) Pardoll DM : The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Rev Cancer* 2012 ; **12** : 252-264.
- 5) Vogelstein B, et al : Cancer genome landscapes. *Science* 2013 ; **339** : 1546-1558.
- 6) Frampton DM, et al : Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nature Biotechnol* 2013 ; **31** : 1023-1031.