

ノーベル賞を掴んだ 第4のがん治療法

2018年10月1日、京都大学の本庶佑特別教授と米テキサス大 MD アンダーソンがんセンターのジェームズ・アリソン教授がノーベル医学生理学賞を受賞した。受賞理由は「免疫抑制の阻害によるがん療法の発見」。

2014年に日本で発売となった免疫チェックポイント阻害剤PD-1抗体(ニボルマブ、商品名:オプジーボ®)はがん治療に革命をもたらした。この研究・開発に大きく関わった人物こそ、日本医科大学先端医学研究所細胞生物学分野の岩井佳子大学院教授である。



がん治療革命

免疫チェックポイント阻害剤の登場により、がん治療のパラダイムシフトが起こっている。従来の治療法（手術、化学療法、放射線療法）に加えて、「免疫療法」は第4の柱となった。

免疫システムには、“アクセル”と“ブレーキ”がある。そのブレーキ役として働くのが「PD-1」である。従来の免疫療法は、アクセルを踏むことによってがんに対する免疫力を高めようとするものであった。一方、免疫チェックポイント阻害剤は、“ブレーキがかかっていたらアクセルを踏んでも車は動かない”という逆転の発想により誕生した。PD-1抗体は、ブレーキ解除により免疫応答を高めることで、新しいがん治療の道を開いた。

1992年に京都大学の本庶教授が率いる研究グループは、「PD-1」遺伝子を発見した。しかし、PD-1に対するリガンド（PD-1受容体に結合する物質）は不明で、免疫抑制のメカニズムは長い間わからなかった。

岩井大学院教授は、1998年に大学院生として本庶研究室に参加した。最初の研究は、PD-1のリガンドを探すことから始まった。岩井大学院教授は、ハーバード大学との共同研究により、PD-1のリガンドとして2つの分子、PD-L1及びPD-L2を同定した。この過程で、岩井大学院教授はがん細胞がPD-L1を発現していることに気づき、PD-1ががん免疫を抑制するという仮説を立て、これを証明した。がん細胞上のPD-L1は、PD-1に結合して免疫システムにブレーキをかけて攻撃から逃れていたのだ（2002年PNASに発表）。

そこで岩井大学院教授は、PD-1抗体によってPD-1の働きを阻害することで、ブレーキ機能を外し、がんに対する免疫応答を高める新しいがん免疫療法を開発した（図）。岩井大学院教授が作成したPD-1抗体は、免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ（商品名オプジーボ）の原型となった。ここまでの研究は順調であったが、実用化の道のりは険しかった。当時は、免疫療法でがんが治るとはだれも信じていない時代である。どの製薬会社も二の足を踏んだが、本庶教授の粘り強い交渉によりついに実用化され、2014年世界に先駆けて日本で承認された。

PD-1抗体は、まだいくつかの課題は残すものの、これまで治療の施しようがない末期のがん患者の約30%を救うことができ、がん治療に革命を起こした。

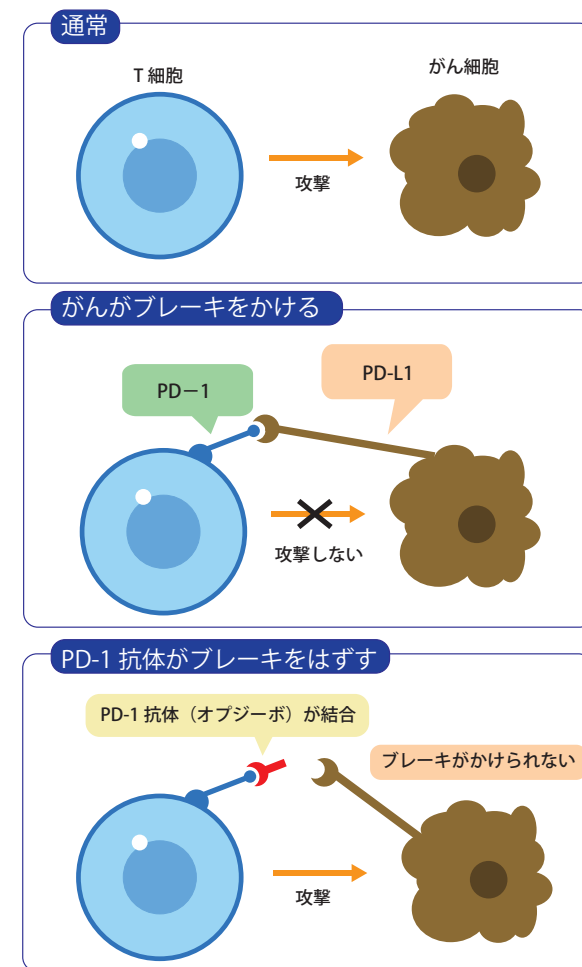


図 免疫システムの働き

POINT

岩井大学院教授の功績

- ① PD-1のリガンド「PD-L1、PD-L2」を発見
- ② PD-1を介したがんの免疫回避機構の発見
- ③ PD-1抗体によるがん免疫療法の開発

研究室一丸で研究を昇華させる

PD-1抗体は1)高額な医療コスト、2)奏効率が低い、という問題がある。この課題に対し、現在、岩井大学院教授は「がん免疫療法の有効な患者を見分ける診断法の確立」「PD-1抗体が効かない患者への新しい治療法の開発」を目指して研究を行っている。

現状では、免疫組織学的検査によりがん細胞におけるPD-L1発現を調べることによって適応診断がなされている。しかし、2005年に岩井大学院教授は、がん細胞にPD-L1が発現していなくてもPD-1抗体は有効であると論文で発表している（Int Immunolに発表。ノーベル賞 Key publicationに引用）。がん以外の正常な細胞もPD-L1を発現してブレーキをかけることができるからだ。従って、免疫組織染色による評価では不十分で、全身において評価できる検査方法が必要だ。また、免疫組織染色は組織の一部を採取するため、患者さんの負担が大きい。

「現在の検査方法では、PD-1抗体が有効な患者さんを見逃す可能性があります。患者さんが最適な治療を受けられるように、低侵襲で正確な診断法を開発したいと思っています。そのために研究室のメンバーとともに研究に励んでいます」と岩井大学院教授は語る。

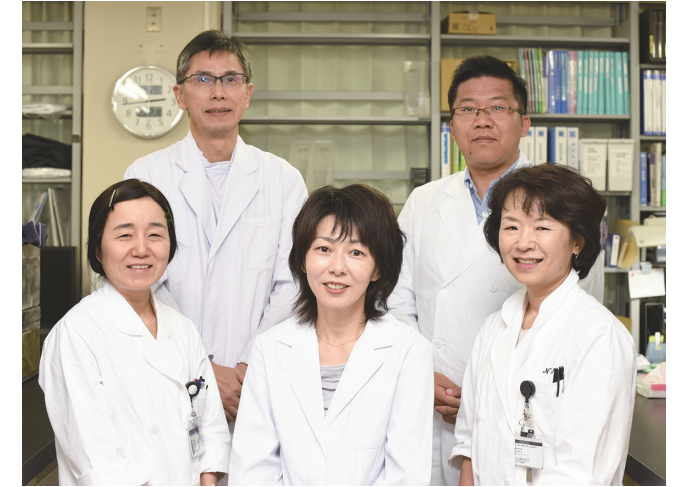
PD-1抗体は悪性黒色腫に続き、肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌への適応が承認され、今後はさらに多くのがんに適応が広がることが予想される。「PD-1抗体は、その作用機序や副作用をよく理解したうえで投与することが大切です。医師や患者さんが安全で最適な治療を選択できるように、正しい情報発信をしていきたいと思っています」。

研究を大切にする学風

「着任後1年が経った今、改めて日本医科大学の研究環境の素晴らしさを実感しています。建学の精神、学是、教育理念にもありますように、日本医科大学には研究を重んじる長い歴史と伝統があります。また、研究に対する深い理解のもと手厚いサポート、バックアップ体制が充実しています。安定した研究環境が整備されていることは研究者としてとても心強いです。臨床の先生方とのコミュニケーションもスムーズで、今後は積極的に臨床研究も推進していきたいと考えています」。

岩井 佳子 大学院教授
日本医科大学 先端医学研究所 細胞生物学分野

- 1996年 東京医科歯科大学医学部医学科卒
- 1996年 東京医科歯科大学医学部附属病院研修医
- 2002年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
- 2003年 京都大学大学院医学研究科 助手
- 2004年 ロックフェラー大学客員研究員
- 2007年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 特任講師
- 2011年 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 准教授
- 2013年 産業医科大学医学部 教授
- 2017年 日本医科大学 先端医学研究所 細胞生物学分野 大学院教授



岩井研究室のメンバー



岩井先生の日本医科大学大学院教授就任式に出席し、お祝いのスピーチをされた本庶特別教授

研究人生 第二幕

「このたびの本庶先生のノーベル賞受賞はとても喜ばしく、研究に携われたことは大変貴重な経験となりました。しかし、これは私の研究の終着点ではありません。研究人生の第二幕は始まっています。もう一つ新しい薬を創る気持ちで邁進していきます」。

