

珠玖先生は、1996年の日本がん免疫学会の創設にかかわり、日本のがん免疫研究体制の構築に大きく貢献された。がん免疫学研究と免疫療法開発の促進を基盤に、国際連携や若手研究者育成にも尽力された。さらに珠玖先生は、まだ日本ではトランスレーショナル研究が十分に確立していなかった当時、産官学連携の重要性を早くから説き、企業との連携、国との連携、All Japan 体制の構築を自ら実践され、産官学連携体制でがん免疫療法開発のガイダンスを作成された。珠玖先生は、がん免疫学のパイオニアである Lloyd Old 先生の愛弟子の一人として、まだ十分な技術がなかった時代から、ヒトのがん免疫研究の重要性に気づき、早くから取り組んでおられた。

私のがん免疫学のメンターは、NIH-NCIで10年間一緒に働いた Steven Rosenberg 博士であり、彼は臨床医、そしてトランスレーショナル研究者として、ヒトでもがん免疫療法が有効であることを明確に示した。Rosenberg 先生は82才の今も現役研究者として活躍されているが、昨年、自分のがん免疫研究を振り返って、自伝的な論文 *Immersion in the search for effective cancer immunotherapies* を寄稿している。珠玖先生もまさに同じく、がん免疫研究に *Immersion* (浸りきる、没頭する) であった。12年間の米国での研究から帰国したばかりの私のような未熟者を全面支援してくれたのは、珠玖先生と仲間の先生方であった。私のパソコン内で珠玖先生のお写真を探していると、私が珠玖先生の横に付いている写真が多くみつき、長年、無意識のうちに珠玖先生のご指導を受けていたことを改めて感じる。

がん免疫学の歴史を振り返ると、私が研究を始めた1985年頃でも、まだ、がん細胞は、すでに免疫防御から逃れており、「一旦増殖したがんを免疫で治すなど無理」との意見が多かった。IL2やIFNなどのサイトカインやT細胞投与が治療効果を示した悪性黒色腫と腎がんは、他のがんとは根本的に異なる「免疫が効く特殊ながん」と思われていた。留学前に血液内科医として白血病の治療にあたった私は、その後、自分のボスになるなど夢にも思っていなかった Rosenberg 先生の「リンパ球を投与してがんを治療する」との論文を見て、そんなこともできるのかなと、慶應病院の片隅で思っていたことを覚えている。その後、私自身は Rosenberg 先生の研究室で、患者さんへの投与で治療効果を認めた腫瘍浸潤T細胞を培養して、当時最先端のDNA発現クローニング法を用いて、T細胞が認識するがん抗原の実体を明らかにし、「T細胞応答を増強する新しいがん免疫療法の開発」を進めていた。そして、その後、ブレイクスルーとなったのは、抗CTLA4抗体や抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬が、このがん抗原特異的T細胞の増強により、悪性黒色腫や腎がんを超えて、多くのがんで明確な治療効果を示したことである。

一方、免疫チェックポイント阻害抗体単独の治療効果は限定的なことが分かり、さらに抗腫瘍T細胞の増強と、それを阻害する免疫抑制機構を解除する方法の開発が求められた。がん免疫療法の治療効果は、患者さんのがん免疫の状態に左右され、がん種ごと、同じ臓器のがんでもサブタイプごとに、がんの免疫状態はかなり異なることが分かってきた。がん免疫状態は、がん細胞の遺伝子異常を主因として、患者さんの遺伝的な免疫体質や、喫煙、腸内細菌叢、常用薬、食事、ストレス、感染歴などの環境因子や生活習慣によっても影響を受けている。

私に大きな影響を与えた米国での第2の師であり、蛍光DNAシーケンサーを開発して、その後のヒトゲノムプロジェクトや現在のゲノム医療を可能にした、カリフォルニア工科大学の Leroy Hood 博士は、当時、我々に、医学生物学の重要な課題を解決するためには、新技術を開発・駆使することが必要だと説いていたが、今や、マルチオミックス解析、シングルセル解析、遺伝子編集、ヒト化マウス、iPS、オルガノイドなど本当にさまざまな新技術が利用でき、それらを駆使したヒトがん免疫研究が可能になった。珠玖先生が育てた多くの研究者は、がん免疫の相互作用のさらなる解明により、今、抗PD-1/PD-L1抗体を基軸とした新規複合がん免疫療法、また、十分な標的がん抗原をもたない低免疫原性がんに対しては、体外で人工的に作製したCARTなどの遺伝子改変T細胞や、各種新規抗腫瘍抗体の開発を進めている。我々ががん免疫関係者は、珠玖先生のがん免疫研究への強い思いを受け継いで、がんで苦しんでいる患者さんを支援するために、さらにはがん免疫研究に *immersion* していきたいと思う。

参考文献

- Arato T, Shiku H, et al, Guidance on cancer immunotherapy development in early-phase clinical studies. *Cancer Sci*, 106:1761-1771, 2015
- Rosenberg SA, Immersion in the search for effective cancer therapies, *Mol Med* 27:63-86, 2021
- Ohta S, et al, Melanoma antigens recognized by T cells and their use for immunotherapy, *Exp Dermatol*, 32:297-305, 2023
- Kawakami Y, et al, Immune-resistant mechanisms in cancer immunotherapy, *Int J Clin Oncol*, 25:810-817, 2020
- がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学 河上裕編 実験医学増刊 37:15 羊土社 2019
- 必修! 腫瘍免疫学 北野滋久編 金原出版 2022
- 免疫のシゴト 免疫療法を正しく理解するために知っておきたいこと、佐々木治一郎、河上裕 オンコロ (<https://oncolo.jp/news/20170215t-2>)
- もっと知ってほしいがんの免疫療法のこと(NPO キャンサーネットジャパン) 監修:河上裕 (http://www.cancernet.jp/upload/w_meneki160212.pdf)
- 第 26 回日本医学会公開フォーラム がん免疫療法の仕組み:効果と副作用 (https://jams.med.or.jp/event/library/forum_26/content/html/player03.html) 2019
- 市民公開講座、がん免疫療法の新展開～研究から臨床の現場まで～ より効果的ながん免疫療法の開発を目指して、河上裕 CancerNet Japan, Japan Cancer Forum 2021 (<https://www.youtube.com/watch?v=I7DZpmpx4-w>) 2021



