

## 講演 がん免疫療法によるがん治療のパラダイムシフト

—昭和大学Uバンクプロジェクト, 腸内細菌叢が決めるがん患者免疫能—

昭和大学医学部内科学講座(腫瘍内科学部門)

角 田 卓 也

第366回昭和大学学会例会(医学部主催)研究紹介講演  
2020年7月4日 13:00~13:25 昭和大学2号館第5講義室

○司会 それでは、定刻となりましたので、第366回昭和大学学会例会を開催いたします。みなさま、本日は大変お忙しい中お集まりいただき、誠にありがとうございます。本日の司会進行を務めます、医科薬理学の西村と申します。どうぞよろしくお願いいたします。それでは開会挨拶、昭和大学学会副会長 小風医学部長、よろしくお願いいたします。

○小風副会長 ただいまご紹介いただきました、この4月に副会長に就任いたしました小風です。よろしく申し上げます。本日は366回ということで、運営に当たりましては、学会の運営委員の先生方、また、本日運営を担当されている教室の、まあ、若手の先生が多いと思いますけど、スタッフのみなさま、そして学会の事務局のみなさまに御礼申し上げます。

最近、集まりって言うと、どうしても新型コロナウイルス感染症対策の集まりになり、まあ、ドキドキ、ヒヤヒヤしながら参加することが多いですが、本日はご就任いただいてから少しお時間を頂戴していただいた先生方も含めて、4人の新教授の研究紹介。それから、若手の研究成果が聞けるということで、ワクワクして、この会の会合に参加しております。ということで、もう、角田先生の時間を食ってもいけないので、私の挨拶は以上とさせていただきます。本日はよろしく申し上げます。

○司会 ありがとうございます。それでは研究紹介講演を始めさせていただきます。昭和大学医学部内科学講座(腫瘍内科学部門)教授 角田卓也先生より、講演していただきます。座長は、昭和大学学

士会運営委員 水野克己先生、お願いいたします。

○座長(水野克己) 小児科の水野でございます。角田卓也先生のご略歴を紹介させていただきます。角田先生、1987年和歌山県立医科大学を卒業され、その後、大学院の時に、もう4年生の時に早くも学位も取られて、留学、City of Hope National Cancer Instituteに留学されております。95年に和歌山県立医科大学へ戻られて、2000年からは東京大学医学部研究所附属病院外科講師、そして2005年からは同准教授としてご活躍されております。その活躍の最中2006年にはワクチンサイエンス株式会社代表取締役社長、2010年オンコセラピーサイエンス株式会社代表取締役社長、先ほど伺いますと、株主総会などでもかなり叩かれたということも伺いました。2015年、メルクセローノ株式会社、MA Oncology 部長、さまざまな経験を積み重ねて、その経験を、また昭和大学に持ってきていただいたのだと思います。

2016年、昭和大学臨床薬理研究所臨床免疫腫瘍学講座・教授、2018年、昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門・主任教授ということで、Editorial boardもいくつかの学会のboardを務められていらっしゃいます。所属学会では、日本臨床免疫腫瘍再生細胞療法研究会:理事長、日本Biotherapy学会:理事など、多くの学会の主要な役職を務められていらっしゃいます。

あんまり時間が長くなると、楽しいお話が聞けなくなるかもしれませんので、この辺りにしまして、では、角田先生、よろしく申し上げます。

○角田 水野先生、ご紹介ありがとうございます。変わった経歴の医師ですが、本当に昭和

大学に呼んでいただいて、今はみなさまと共に充実した生活を送らせていただいております。今日の発表は、ここにも書いてございます、昭和大学Uバンク、これ、UはウンチのUですけれども、便のバンクで、そこから出てくる情報でいかに、今、新しいがん治療がどうなっているかということをお話させていただきます。前半は、今、われわれが臨床をやっている、がん治療の最前線がどうなっているかという話をさせていただいて、その後、われわれの教室のアクティビティをご紹介させていただきたいなというふうに思っております。よろしくお願ひします。

まず、われわれ人類が持っている、がんと闘う武器って、今4つある訳ですね。1つは手術。これは物理的な摘出。2つめは放射線療法。放射線による直接の殺傷障害。3つめは薬物療法。薬物による直接の殺傷効果。そして、4つめは免疫療法。自らが持つ免疫力ということで、なぜ武器かということ、モードオブアクション、作用の仕方が違うと。武器に例えれば、全部違う武器ですよというところで、4つの武器を、今、われわれが持っており、がんを闘っているわけです。

大変奇妙なこととか、おもしろいことに、最初の3つは、実を言うと、ターゲットは直接がん細胞自身です。たとえば、胃がんの手術をする時に、胃がんを置いておいて、脾臓だけ取ってみるということはしません。放射線は、当然、がんのある部位に当てます。薬物療法は、がんによく効く薬物を投与する。

ところが、よく考えると不思議ですけども、免疫療法はがんをターゲットにしていないんですね。免疫療法は、ターゲットはがんではなくて、患者さんの免疫のシステムです。つまり、免疫のシステムを変えることによって、がんを小さくしているわけです。

例えば、変な例えですけども、胃がんの手術の時に、脾臓を取ったら胃がんが小っちゃくなったという、そういうイメージで捉えたらいいと思うんですけども、ターゲットはがん細胞自身じゃなく免疫のシステムなんですね。

ということで、繰り返し出ておりますけれども、2018年に、本庶佑先生とジム・アリソン先生がノーベル賞を取られました。よく、私が学生に聞く質問ですけども、質問です。なぜ、本庶佑先生と

ジム・アリソン先生はノーベル賞を受賞できたのでしょうか。もちろん、PD-1とかCTLA-4の発見とか、いろいろございますけれども、根本はそこではなく、授賞理由はこういう所なんですね。

がんから完治するためにはどうすればいいですか。今までは、当然、早期発見、早期治療、早くみつけて、武井秀史先生に切ってもらおうと、早くみつけて、村上雅彦先生に切ってもらおうと。今まではそういうところですけども、そうではなくて、今は違うんだと。今までは早期発見し外科的摘出しがございましたが、では、最近はどうですか？という、そういうところでございます。

それでは今、がん治療の現場で何が起きているのかということをご紹介させていただきます。まず、抗がん剤がずっと広まってきて、その後、分子標的薬という化学療法がよく効くようになりました。抗生物質ほどとは言いませんけれども、切れ味がよくて、わ、ビックリするなという、そういう現状でございます。

一つの例を持って来ましたが、悪性黒色腫、メラノーマ、皮膚のがんでございますが、BRAF inhibitorとしてVemurafenibという分子標的薬がございまして、これは、例えば、このように全身にメタメタになってメラノーマがございまして、治療前です。ところが、このお薬は、飲み薬ですけども、飲むと、15週間後、4か月経たないうちに、このようにきれいに、一見治ったように見えます。ものすごくよく効くんですね。ちょっとお腹もポチャッと出てきたと。こういう状況です。良かったねと。ところが、問題は、これと同じ期間がかからずに、このように繰り返す。これが化学療法の限界。よく効くとされている分子標的薬の限界でございます。

これはメラノーマですけども、肺がんでも論文に出ているんですけども、分子標的薬は抗腫瘍効果が高いものの、長期間見ると、最終的には従来の抗がん剤と変わらないと。だから、 Kaplan-Meier 曲線、縦軸に生存率、一番上1.0が全員生きております、下の0は全員亡くなりました。横軸に時間ですけども、抗がん剤と比べて、分子標的薬はとてよく効くんですよ。ところが長期間見ると、やはり、最終的には全員失うというのが、抗がん剤、ステージIVの治療の、よく効くんですけど

も、全身に広がれば、これが限界だった。と、過去形なわけです。

それでは、4つ目の柱と言われている免疫療法はどのようなのでしょうか。私の学位論文のテーマが腫瘍浸潤リンパ球だったんですけれども、免疫療法、この場合、腫瘍浸潤リンパ球療法後の抗腫瘍効果を見ますと、耳の後ろに大きなメラノーマがごさいます。それで、腫瘍浸潤リンパ球で治療しますと、22日でこのように小さくなって、2か月後では痂皮化して。ビックリするのは、もちろん全例ではないんですけれども、5年経ってもこのようにきれいに治ったままという状況でございます。

この方は、全身の肝転移がございまして、この黒い所が全部メラノーマですけれども、それが、1か月经ったら、このようにほぼきれいな状態。ビックリするのは、7年経ってもきれいになったまま。これが免疫療法の効き方でございます。

メラノーマですから、特別でしょうってということなんですけれども、先ほども言った、非小細胞肺癌に対する Nivolumab の抗腫瘍効果は、このように、Nivolumab、オプジーボ、本庶先生の薬ですけれども、治療する前はこのように何か所も転移がございますが、ニボを2年続けたら、ほぼきれいに治っていて、2年後、Nivolumab をオフにしても、4年後も再発がなく、これが免疫療法の効き方だということございます。

免疫療法によるがん治療のパラダイムシフト、カプランマイヤー曲線で表します時に、このような方法がございます。1999年のJCO『ジャーナル・クリニカル・オンコロジー』、これは、われわれの分野ではメジャーなジャーナルですけれども、Steven A. Rosenberg 先生がメラノーマで、われわれが腎がんを使う IL-2 の10倍の量の IL-2 で治療すると、このカプランマイヤー曲線が36か月、3年ですね、3年生きた人は、5年も10年も生きています。亡くなっていないという、こういうデータが出ました。私は、もちろん当時、この結果を知っていたんですけれども、まあ、こんなものかなという程度にしか思っていませんでした。

ところが2015年に、ドイツの皮膚科の教授の Dirk Schadendorf 先生が、先ほどの James P. Allison 先生がみつけた抗 CTLA4 抗体、Ipilimumab というお薬ですけれども、これを投与した4,800例の患

者さんのデータをまとめました。これは、悪性黒色腫に対して、抗 CTLA4 抗体による治療のデータです。これも先ほどと同様に、3年生きた人は、120か月、10年生きていますよと、生存率が落ちていませんということですね。メラノーマは特別ではないかということで、今度、Jedd Wolchok 先生がまとめた、非小細胞肺癌に対しての抗 PD-1 抗体、オプジーボのデータですけれども、3年生きた人は5年も6年も生きていますよと。われわれ人類はまだ10年データを持っていないので、まだ、こういう形のグラフになりますけれども、おそらく生存率は落ちてこないでしょうというデータが出ております。

これを Gustave Roussy、パリ南大学の皮膚科の教授である Caroline Robert 先生が、カンガルーの尻尾のようだねということで、免疫療法の特徴的なカプランマイヤー曲線を、カンガルーテール現象と名付けました。従来、抗がん剤でいうと、必ず再発、あるいは効かなくなってきたという現象が、免疫療法ではどうも違うようだという、そういうことが発表されつつあります。

今、がん治療で何が起きているのかということですから、たとえ進行がんでも免疫療法で亡くならない患者さんが出てきた。すなわち、ということかということ、死に至る病ではなくて、慢性疾患となりつつあるのではないかというのが、今のがん治療の最新の現状でございます。

では、これは、特別ながん種にしか効かないのではないかということをおられると思うのですけれども、爆発的に広がりつつあるがん免疫療法、これも『European Journal of Cancer』に2016年に出ましたけれども、一番初めてお話ししたように、ターゲットががんではなくて患者さんの免疫のシステムなんです。基本的には、ここに挙げてるように、全てのがんに効く可能性がございます。もう既に、メラノーマ、腎がん、非小細胞肺癌、膀胱がん、頭頸部がん、胃がん、ホジキンリンフォーマ、これらには既に保険収載されていますし、ますます、他のがん腫に対しても、承認されつつあります。

がん薬物療法の方向性ですけれども、カプランマイヤー曲線で抗がん剤がこのような状態、ステージ IV で、分子標的薬が効いたといっても、ちょっとは延びたとしても、最終的には全員亡くなるというのが、がん免疫療法によって、カンガルーテール

現象、すなわち亡くならない患者さんが出てきているというところでございます。

こういうパワーを持った治療薬を、今、われわれは使っているのですけれども、では、今後はどうなるのですかというのは、当然、生存率を押し上げていこうというところの、その1つのトライというのが併用療法でございます。

では、併用療法が、どれだけ広がっていますかっていうところですけども、これは2018年、ちょっと古いんですけども、論文が出ました。『Annals of Oncology』ですけども、ほぼ10年前は、併用例は1つ、5つ、2つと、この程度だったんですね。ところが、2017年には470近くの併用療法が走っていると、最近では、もう、1,500ぐらい臨床試験が走っているというふうに言われています。

特徴は、このグラフを見ていただきたいです。青が多いと思いませんか。青っていうのは、フェーズ3なんです。ご存じの通り、フェーズ3というのは、最終試験、RCTの最終試験でピボタル試験です。すなわち、このデータがポジティブに出れば、明日の臨床のスタンダードが変わるという治験が、このように併用療法として走っていると、であれば、もう、カンガルーテールの尻尾がどんどん上がってくるというのは、みなさん、感じられるというふうに思います。

私はご紹介があったように、ベンチャーの社長をしたりとか、新しい薬を出すたびに、ペプチドワクチンというのやろうとして、結局、ことごとく失敗したのですけれども、まあ、成功していたら、残念ながら、今、私はここにいないくて、ハワイでこんなことしているかもわからないですけども。まあ、今、ハワイもコロナで大変なんですけれども。

実は、いろいろと反省してみたんですね。なぜ、うまくいかなかったんだろうかと。免疫療法の効果は患者さんが決めるのではないかという、自分の反省に行きつきました。治療前後ですけども、外科、放射線、化学療法、これらは、実を言うと、治療する前から、打つ前から、投与する前から、アクティブなんです。

ちょっとイメージしていただきたいのですけれども、がん細胞を試験管に入れます。放射線を当てます。がん細胞は死にます。がん細胞の入った試験管に抗がん剤を入れます。がん細胞は死にますよ。ま

あ、全部かどうかは別にして。ところが、免疫療法、がん細胞がある試験管の中にオブジーボを入れますよね。がん細胞には、何も起きないんですよ。当然です。免疫がないですから。

すなわち、免疫療法というのは、例えば、オブジーボでもがんワクチンでもそうですけれども、おそらく、体の中で活性化する何かがある、活性化できる人とできない人がいるのではないかというふうに考えました。それが、今回のテーマだったのですけれども、腸内細菌ではないかというふうに考えてみました。

ちょっと復習ですけども、腸内細菌、Microbiotaでございますが、一応、今、いろいろ言われていますけれども、1,000種類、100兆個の腸内細菌があり、われわれの体は37兆個の細胞できていと言われていますけれども、生きたばい菌が、われわれの体の細胞の約3倍のばい菌が、われわれの体内に生きております。重さにして、1.5～2kgと、そういう腸内細菌がおります。それらは、両方も生きておりますので、われわれと共存共栄しております。

そこで、この次世代シーケンサーによって、画期的に解明が進みました。今までは培養法しかなかったのですけれども、次世代シーケンサーによって画期的に進んだのです。最近、炎症性腸疾患とか、アレルギー、生活習慣病、精神病、がんなどとの関連が言われております。

ここで、がん免疫療法とこの腸内細菌を結び付けたおもしろい仕事が2015年の『サイエンス』に同時に掲載されました。それはフランスのGustave RoussyのLaurence Zitvogelとシカゴ大学のThomas Gajewskiの論文でございます。

Laurence Zitvogelの論文は、マウスですけども、腸内細菌叢は抗CTLA-4抗体の臨床効果の予後予測バイオマーカーかもしれないというものです。Thomas Gajewskiの論文は、おもしろいので詳しくご紹介します。同じ種類の同じマウスは遺伝子的に同じはずだと。それを、違う会社で買ったのです。TACという会社で買ったマウスと、JAXという会社で買ったマウスの抗腫瘍効果が違ったのです。これは、なぜだろう？ということ、ここがおもしろい所ですけども、このGajewski先生は、これを1つのケージで飼ったんです。そうしたら、

抗腫瘍効果がなくなったんですね。

これは、どういうことかというところ、一方の会社のマウスが、違う会社のマウスの便を食べていたのです。それを免疫的にいろいろ調べると、ビフィズス菌は抗PD-1抗体の臨床効果の予測バイオマーカーかもしれないという結論が出ました。この論文は2015年11月だったのですが、出た時に、アメリカのスーパーからヨーグルトが消えたということが報道されました。

そこで、これを見て、私が失敗し続けたがん免疫療法は、きっとその腸内細菌がカギを握っているんだということで、2016年、昭和大学にお世話になった時に、昭和大学独自のMicrobiotaデータベースの構築（昭和大学Uバンク）を設立して、共同研究を進めております。

いろいろなデータを集めて、特に、次世代シーケンサーは昭和大学歯学部ご出身の谷口誠先生にご協力をいただいて、一緒にやっております。AIを使った統計の浅井義之先生にも入っていただいております。何と云っても、この中で一番、今、本当に仕事を全部押し付けて申し訳ないんですけども、吉村清教授を中心に、共同研究を進めております。

ちょっと、いくつか成果をご紹介します。まず、免疫療法が効く、効かないは患者さんの腸内細菌が本当に決めるのかと。つまり、免疫反応は腸内細菌でregulateされているのかという、そういう共同研究でございます。これは、今、患者さんの要因、環境要因、こういうものが免疫療法のキーを握っているのではないかと。あるいは、そういう腸内細菌というのは、直接この患者さんの宿主免疫状態をregulateしているのではないかと、こういうクリニカルクエスチョンがございました。

そこでわれわれは、これは福島県立医大と共同研究ですけども、大腸がんを手術で取って、大腸がんの中に入っている免疫担当細胞、つまり、自分が持っている免疫でがん組織に入って行く細胞と、この腸内細菌を調べましょうという、そういう共同研究です。結果をまとめますと、腫瘍浸潤免疫担当細胞と腸内細菌は密接な関係があるということを解明し、論文に発表させていただきました。

このように、腸内細菌とある種の免疫担当細胞、これはRegulatory Tですが、それが強く出ています。すなわち、これらの腸内細菌を持っている人

は、免疫学的に負の働きしかしない可能性があるかと。一方、ある腸内細菌を持っている人は、免疫にポジティブに働くM1マクロファージががん組織に入ってきているということで、どうも、がん局所は腸内細菌に制御されていると。具体的な菌はこれらの菌が有力視されております。

さらに、われわれは免疫療法を実際やっておりますので、治療効果を決める腸内細菌を同定できないかというところを調べました。すなわち、今、Nivolumab、Pembrolizumab、これは抗PD-1抗体でございますが、それを使った人で、効果があった人、なかった人に分けて、この治療効果を見てみました。

菌種別に分けると、ざっと、何か違うかと、まあ、これだけを見てもよくわからないですけども、これを吉村清教授にいろいろ解析していただいて、効果があった人はこのブルーで、なかった人はオレンジですけども、このような菌は、この菌が出たら、ほとんど効果があった人は、この菌が出ていますよと。こういうことがわかってまいりました。

これはビフィズス菌の一種ですけども、Bifidobacterium; s\_adolescentisという菌は、効果がなかった人にはほとんど出ていないんですが、あった人にはたくさん出ていますよということがわかって、これを詳しく解析すると、この菌は、抗腫瘍効果有の頻度が高い、効果なしの頻度が低い。irAE、副作用ですね、副作用の発現の頻度も特に関係なしということで、腫瘍拒絶免疫能を誘導している可能性があるということまでわかっております。

あと、これに引き続きですね、平澤優弥先生のテーマで、加齢と腸内細菌ですが、吉村清先生にご指導を担当していただいておりますけれども、年を取らない腸内細菌の研究。100歳以上の腸内細菌叢、こういうふうには、やっぱり違うんですよと。腸内細菌によって、年によってかなりバラツキありますよということで、平澤優弥先生は、50歳、60歳まで、60歳以上ということで、若い人に多く年寄りに少ないBest15というのを発見いたしました。これが本当に確からしいものなのかというのを、今、検証しているところでございます。

一方、がん免疫療法によるカンガルーテール現象、これは、今まで抗がん剤は抗腫瘍効果が強い、副作用も強いし、効果も強いと言われていたのに、

なぜ長期生存ができないのかと、なぜ免疫療法のみが長期生存できるのかということですね。がん免疫療法のみカンガルーテール現象、ニアリーイコール完治だと思いますけれども、生み出すのはなぜなのかというところで、注目しました。これがわかれば、それをさらに推し進めることで、カンガルーテールも上げられるでしょうということです。

順天堂大の竹田和由先生、私の友だちですけれども、彼がこういう論文を出しました。すなわち、CTL, cytotoxic T lymphocyte, リンパ球ですね、CTLおよびCTL由来のIFN- $\gamma$ は腫瘍組織における、腫瘍細胞におけるDNA損傷および修復応答性の調節を通じて、ゲノムの不安定性を惹起する。

つまり、がん細胞はリンパ球の攻撃を受けると、がん細胞にとってリンパ球からの攻撃はとてもストレスになるので、ゲノムの不安定性、自分の顔形を変えてまで逃げようとしていると、こういう現象がございます。つまり、繰り返しになりますが、カンガルーテール現象というのは、がんがあって、ミューテーションがございます。それをリンパ球があって、リンパ球はこれを追いかける…

ところが、これが、リンパ球の攻撃を受けると、がんが小さくなるのですけれども、ゲノムの不安定性が上がる。そうすると、新しい抗原が出てくるのです。だから、新しいがんが増えてくる。けれども、リンパ球がまたそれを認識する。ゲノムの不安定性が上がる。また新しい抗原が出るというところで、ますます、こういう繰り返しが起こっているのではないかとということです。

このカンガルーテール現象というのは、これは私の仮説ですけれども、変化するがん細胞を追い詰める免疫反応ではないかと。どんどん顔形を変えているがん細胞を、リンパ球が追い掛け回すと、リンパ球というのは、10の18乗個の、100京個のT細胞受容体を持っていますので、何でも認識できるんですね。とても強い武器を持っているのですけれども、最後のがん細胞に一撃を加えるダイナソーのようだと。そこで、今、この仮説を、腫瘍細胞のゲノム不安定性誘導におけるがん免疫療法の効果増強ということで、石黒智之先生にこの実験をしていただいております。

もう1つご紹介したいのは、大熊遼太朗先生と和田聡先生の膀胱がんに対する新規治療標的の探索でご

ざいます。膀胱がん、ご存じの通り、なかなか治りません。難治性でございます。やはり良いターゲットがないのではないかとということで、これは和田聡先生が前任地の神奈川県立がんセンターの時から始められている、PDXを用いた膀胱がんの治療標的というのを、遺伝子を解析して、調べております。

もう既に、PIGR, OLFM4, WFDC2, これらが独立した因子で、膀胱がんのいいターゲットではないかということで、今は引き続き機能解析をやっておりますけれども、もう既にこの2つの論文はパブリッシュされております。

最後に、昭和大学腫瘍内科をご紹介させていただきます。昭和大学腫瘍内科は、前任の佐々木康綱先生の時から、ほぼ全てのがんをターゲットにした薬物療法に携わっております。とても広く、腫瘍内科としては他施設と比較しても大きな診療科であります。全てのがん疾患において臨床経験がございます。

1人だともちろんできませんので、きちんと専門家チーフを決めさせていただいて、その方をお願いしております。まず、呼吸器は去年の7月、ちょうど1年になりましたけれども、がん研から、15年間肺がんのことをずっと研究されてきた堀池篤先生をリクルートできました。本当に三顧の礼を使って、頭を下げまくって譲ってもらいましたけれども、もう既に、医師主導型治験、また、特定臨床試験も開始するような活躍をしてくれています。

消化器のチーフ、昭和大学出身の久保田祐太郎先生。彼はがんセンター東で修行を積んで、とても優秀です。将来のチーフ候補になっております。乳がんは近畿大学から来ていただきました、鶴谷純司先生。この方は、先端がんの所長もされておりますけれども、乳がんでお手伝いいただいております。最近講師に昇格した有泉裕嗣先生は肉腫のチーフということで、がんばっていただいております。とにかく、新規の臨床試験をたくさんやって、昭和大学から世界に発信したいと思います。

これがチームのメンバーですけれども、去年、一応病院長のご許可をいただいて、スクラブに、カンガルーテールのマークを入れることをご許可いただきました。みんな、これで仕事をしております。名前もチーム・カンガルーテールと呼んでおります。モットーは納得の医療を提供しましょうと、患者さんに納得の医療を提供しましょうと。

最後に、いつも言っているのは、Everything for patients' happy smile! 全ては患者さんの笑顔のために、を目標にやっております。ご清聴ありがとうございました。

○座長 角田先生、非常にわかりやすいお話、ありがとうございました。今、コロナの影響で各診療科が軒並み売り上げを下げている中で、腫瘍内科だけは、昨年度よりも売り上げ増収増益というのが、なんとなくわかる気がしました。せっかくの機会ですから、ご質問ございましたら、いかがでしょうか。

○質問者 生化学の宮崎でございます。併用療法の基本的な考え方なんですけど、従来の抗がん剤っていうのが、免疫抑制じゃないですか。そういった、あるいは細胞の増殖を抑制する。そういった薬と、免疫療法っていうのがうまく調和できるものかどうかと。

○角田 詳しい臨床試験のデータを紹介しなかったのですが、一応、併用でまず考えるのは、従来のファーストラインにチェックポイント阻害剤を乗せるという臨床試験は、今のところ、ことごとくうまくいっているんですね。ところが、免疫療法の良さは、カンガルーテールですよ。それは抗がん剤との併用でカンガルーテールは上がるのですかっていうことですが、もうちょっと、3年、5年

見ないとわからないなというところがございまして、実を言うと、あまり上がってきていないんですね。だから、当初の、1足す1は2の結果は出ているようです。つまり、抗がん剤のガツンと壊して、やっつけて、免疫療法で効果を継続するということで、1年2年のところは、だいたい相加効果は出ておりますけれども、今年の ASCO はバーチャルでやったのですけれども、それで、やっぱり3年以降になると抗がん剤との併用でもちょっとこう、落ちてきているというところで、良くないのではないかと…。

むしろ今は、われわれは治験をやらせていただいているのですけれども、抗新生血管薬と免疫チェックポイント阻害剤、とても相性のいい具合で。おもしろいことに、両方もがんとターゲットにしているお薬同士なんですね。新生血管と免疫というところ。それが、かなりポジティブなデータが、シナジックなデータが出そうだというふうに思っております。

○座長 他はよろしいでしょうか。時間となりましたので、ほんとに、素晴らしいご講演ありがとうございました。

○司会 ありがとうございました。それでは座長から角田先生へ記念の楯を贈呈いたします。