巻頭言

癌免疫療法との出会い

近畿大学医学部　泌尿器科学
主任教授　植　村　天　受

私が医師になったのは，1983年春で，今年で40年が過ぎた．もともと私は脳外科医を目指していたが，入局申し込み期日に脳外科医局に行ったが誰もおらず，結局向かいにある泌尿器科医局に入り入局を決めてしまった．今では考えられないストーリーであるが，その後の医師としての人生の大きな出発点となったことは事実であろう．過去40年間の間に医療現場は目覚ましい発展を遂げ，医療人としてその一部始終を見聞覚知してきた．泌尿器科分野もキケン・キタナイ・キツイの３Ｋから健美・確実・高収入の３Ｋへと大きく変化し，泌尿器科勤務医のライフスタイルの変化を体験してきた．大学を卒業して泌尿器科研修医だったころ，低画質のCTスキャンですら備わっていない病院が多く，腎臓癌が早期に発見されることは稀で，手術した症例はほとんど局所進行癌であったと思う．また表在性膀胱癌や前立腺肥大症に対する経尿道的手術TUR以外は尿路結石症を含めすべて開腹手術で，キケン・キタナイ・キツイと言われても仕方がないと感じていた．その後，MRIやPETが登場し，CTは32・64列が標準となり，高画質・３Ｄ構築が当然のことのようになったのは周知のごとくである．泌尿器科手術においても，尿路結石症に対しては体外衝撃波による破砕術（ESWL）や尿管鏡による経尿道的砕石術（TUL）や経皮的砕石術（PNL），泌尿器腫瘍に対しては腹腔鏡による副腎，腎，膀胱，前立腺全摘除術を経て，現在ではほとんどロボット支援下内視鏡手術になっている．つまり，キレイ・確実・快適（低ストレス）な手術に様変わりし，外科医としての根性や厳しい修練の必要性が今は昔のことになってきたと感じる．本稿では，私のライフワークである癌免疫療法の変遷について私見を交えて述べてみることにした．

初めて免疫学という学問を知ったのは，大学３年の基礎医学の講義であった．ロアット免疫学の日本語訳教科書を用いた講義であったが，ターミノロジー（免疫学専門用語）が全く理解できず，苦痛でしかない時間であった．少しは理解しようと，菊地浩吉博士著の医科免疫学（第１版）を買って抵抗したものの，結果は同じで，免疫学は私とは縁のない学問であ

大阪府大阪狭山市大野東377-2（〒589-8511）
受付　令和５年10月13日

ると判断し，試験が終わり次第（何とか温情で合格にしてもらったが），免疫学の教科書はすべて捨ててしまった．後に，菊地浩吉先生とはアメリカの学会で懇意になり，医科免疫学改訂版を自筆サイン入りで送っていただき，今では私の本棚の宝物の一つとなっている．卒業後，全く基礎研究に興味がなく臨床研鑽を積んでいたところ，91年７月より文部省在外研究員として約２年半の間オランダナイメヘン大学へ留学する機会を得た．当初の話では，リサーチフェローだけではなく，手術などの臨床プログラムに入ると聞いていたが，実際に行ってみると，はじめから腫瘍免疫のリサーチチームに入れられていた．また，初めてオランダのスキポール空港に着いたとき，だれも迎えに来ておらず（誰も私がその日に来ることを聞かされていなかった），右往左往しながら120 km 離れた，ナイメヘン大学泌尿器科教室に自力で訪問した．振り返ってみると，その日は困難な研究生活が続くことになる幕開けの日であった．まず，私の上司に免疫学は嫌いだと言うと，次の日に電話帳のように分厚いロアット Immunology を私に渡して，１ヶ月以内に全部読んで理解しろと言われた．在外研究員を背負っていることもあり，しぶしぶ毎日20ページほど読んでいくうちに，難しかったターミノロジーがなんとなく理解できるようになり，免疫用語は本来，英語で表現するものであり日本語に訳す語彙ではないと感じた．現地での仕事は，腎細胞癌に対する癌ワクチンの開発がテーマで，手始めに CA9 抗原のマウスモノクロナル抗体に対する抗イディオタイプ抗体を作成することであった．幸運にも目的を達成することができ，破竹の勢いで Int. J.Cancer に First author として４つの論文を出すことができた．その結果，1994年11月にオランダで PhD を取得することができた．ちなみに，日本では多くの医師が医学博士を取得しているが，ヨーロッパでは全医師の 2-3％しか PhD を取得できないようである．帰国後，私は本格的に癌ワクチンの開発に乗り出すこととなった．

一般にワクチンといえば，風疹，結核やインフルエンザなど感染症の予防を目的とした製剤であり，いわゆる癌ワクチンの中では HPV 感染を予防目的とした子宮頸がんワクチンがそれにあたる．しかし，本来の「癌ワクチン療法」は，癌に特異的に発現する分子を標的にした治療で，標的分子を宿主（患者）の免疫担当細胞が攻撃することにより抗腫瘍効果を発揮する腫瘍免疫療法の一つである．当時は，メラノーマ関連抗原（MEGE）などのいわゆる「癌抗原」同定の研究も盛んにおこなわれており，癌抗原を同定し，その抗原に対するキラー T 細胞を誘導して癌細胞を攻撃する CTL 療法が注目されていたが，宿主には CTL による攻撃をかわす免疫逃避機構があることや，宿主内に特異的 CTL を大量に投与しても十分な効果が長続きしないことが明らかとなってきた．そこで，宿主へ癌抗原（ペプチド）を人為的に投与し，宿主の免疫機能を利用して癌特異的 CTL を大量に誘導することで患者を治療する「癌ワクチン療法」に注目し，腎癌に対する CA9，HIF1，PDL1 などや前立腺癌に対する EZH などのペプチドワクチンを開発して，本学において複数の国内特許を取得した．実臨床においては，本学倫理委員会承認のもと，腎癌に対する３つの試験と前立腺癌に対しては企業治験を含む６つの試験を施行し，近大病院で100人以上の患者にワクチン治療を行った．すでに，各試験の有効性・安全性に関する複数のデータについて論文化されている．免疫だけでは進行癌は治らないと思っていたが，信じられない著効症例が散見され，免疫治

療に取りつかれてしまった．その後に，免疫チェックポイント阻害薬が登場し，腎癌および膀胱癌患者において多くの奏功例に遭遇して，あらためて免疫療法のすごさを体験することになった．少し脱線するが，PD1 の研究でノーベル賞を受賞された本庶 佑先生の趣味はゴルフで，2018年 5 月に本庶先生のホームコースでご一緒させてもらった時，スコア勝負でコテンパンに負けたことがあった．「この勢いでノーベル賞取るんじゃないの」と噂していたところ，10月に受賞が決まり，予感通りとなった．それ以来，遠い人になってしまいお会いしていない．

最後に，医師になって40年を振り返ってみると，人や学問との出会いは時として偶然であり，必然的にやってくることもあった．重要なのは出会ってからの探求心と格物致知のマインドを持ち続けることであり，その結果，尊敬できる人物との交流が生まれたり，新しい分野の学問に興じることになるのであろう．