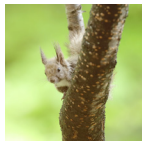


# がん免疫療法の進歩と肝がん治療の未来

## — 画像と分子から読み解く「効く治療」の選び方 —



医療と技術

小玉尚宏\*

Advances in Cancer Immunotherapy and the Future of Hepatocellular Carcinoma Treatment  
— How to Choose “Effective Therapy” Through Imaging and Molecular Insights —

Key Words: hepatocellular carcinoma, immune checkpoint inhibitors, biomarker, MRI, COX-2

### 1. がん免疫療法(免疫チェックポイント阻害剤)とは何か

私たちの体には、本来「がんを排除する力」が備わっています。その中心となるのがT細胞という免疫細胞です。T細胞は体内に現れた異常な細胞を見つけて攻撃します。しかし免疫が強く働きすぎると正常な組織まで傷つけてしまうため、体には免疫の働きを抑える“ブレーキ”の仕組みも存在します。これが「免疫チェックポイント」と呼ばれる分子です。代表的な分子がPD-1、PD-L1、CTLA-4です。このうちPD-1という分子は、日本の免疫学者である本庶佑(ほんじょ たすく)先生によって発見されました。本庶先生は、このPD-1が免疫のブレーキとして働いていることを明らかにし、その研究成果ががん治療へと応用された功績により、2018年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました。この発見が、現在のがん免疫療法の礎となっています。

がん細胞はこれらの仕組みを巧みに利用し、T細胞の攻撃を弱めることで免疫から逃れています。免疫チェックポイント阻害剤は、このブレーキを解除する薬です。免疫の抑制を外すことで、T細胞が再びがんを攻撃できるようになります。いわば「免疫の力を取り戻す治療」と言えるでしょう。現在、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体などが実臨床で使用され、肺がん、胃がん、腎がん、悪性

黒色腫など多くのがんで治療成績を改善してきました。一方で、効果が得られる患者さんはおよそ2～3割程度であり、誰に効くのかを事前に見分けることが次の課題となっています。

### 2. 肝臓がんの背景と治療の全体像 — そして免疫治療へ

私の専門とする肝臓がんについてお話します。肝臓がん(肝細胞がん)は、多くの場合、もともと肝臓に慢性的な病気がある方に発症します。代表的なのはB型肝炎やC型肝炎といったウイルス性肝炎です。これらは長年にわたり肝臓に炎症を起こし、やがて肝臓が硬くなる「肝硬変」へと進行することがあります。肝硬変の状態では、細胞の再生と破壊が繰り返される中で遺伝子の異常が蓄積し、がんが生じやすくなります。近年増えているのは、肥満や糖尿病と関連する脂肪肝を背景とする肝がんです。脂肪が肝臓にたまり、炎症が続く「脂肪肝炎」も、長期的には肝硬変や肝がんの原因になります。また、アルコールの長期多量摂取による肝障害も重要な原因の一つです。つまり肝臓がんは、健康な肝臓に突然できるというよりも、長年の慢性的な肝臓のダメージの結果として発症することが多い病気なのです。このような背景があるため、肝臓がんの治療では「がんの状態」だけでなく、「肝臓そのものの元気さ(肝機能)」を同時に考えることがとても重要になります。肝臓は体にとって不可欠な臓器であり、治療によって肝機能を大きく損なってしまうと、かえって体全体の状態が悪化することがあります。そのため、肝臓がん治療は常にバランスを取りながら進められます。

がんが小さく、数も少ない早期の段階で見つければ、手術で切除する方法や、ラジオ波焼灼療法(RFA)という針を刺して熱で焼く治療が行われま



\* Takahiro KODAMA

1977年1月生まれ  
大阪大学 医学部 医学科 2002年卒業  
現在、大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 消化器内科学系(室) 教授  
医学博士 消化器内科学、肝胆膵疾患、がん免疫  
TEL: 06-6879-3621  
FAX: 06-6879-3629  
E-mail: t-kodama@gh.med.osaka-u.ac.jp

す。これらは「根治」を目指す治療です。がんが複数ある場合には、肝動脈化学塞栓療法(TACE)という方法が選ばれることがあります。これは、がんに栄養を送る血管を塞ぎながら抗がん剤を流し込み、がんを弱らせる治療です。肝機能が比較的保たれていることが条件になります。さらにがんが進行し、肝臓の外に広がっている場合や、局所治療では十分な効果が得られない場合には、全身に作用する薬物治療が中心になります。そして近年、この分野で大きな進歩を遂げたのが「免疫療法」です。現在、進行肝臓がんに対して一次治療として用いられる代表的な複合免疫療法は三つあります。一つ目は、アテゾリズマブ(抗PD-L1抗体)とベバシズマブ(抗VEGF抗体)の併用療法です。アテゾリズマブは免疫のブレーキを外し、T細胞ががんを攻撃できるようにします。一方ベバシズマブは、がんが新しい血管を作るのを抑える薬です。血管の異常な増殖を抑えることで腫瘍の環境が整い、免疫がより働きやすくなります。この組み合わせは大規模臨床試験で従来治療よりも生存期間を延ばすことが示され、現在広く用いられています。二つ目は、デュルバルマブ(抗PD-L1抗体)とトレメリムマブ(抗CTLA-4抗体)の併用療法です。こちらは異なる仕組みの免疫チェックポイントを同時に阻害することで、より強く免疫反応を引き出します。特に出血リスクなどの理由でベバシズマブが使いにくい患者さんにとって重要な選択肢となります。三つ目は、ニボルマブ(抗PD-1

抗体)とイピリムマブ(抗CTLA-4抗体)の併用療法です。免疫を強力に活性化する治療で、高い奏効率が期待されます。ただし免疫が強く働きすぎることによって、皮膚、肝臓、腸、肺、内分泌臓器などに炎症が起こる「免疫関連副作用」に注意が必要であり、専門的な管理体制のもとで行われます。

### 3. 私たちが取り組む免疫療法のバイオマーカー研究

このように、肝臓がんの治療は、背景にある肝疾患を踏まえながら段階的に選択され、そして進行例においては複合免疫療法が中心的な役割を担う時代へと進化しています。しかしながら、診療指針では3種類の複合免疫療法が第一選択として提示されていますが、どの患者さんにどの治療を選ぶべきか明確な基準は十分に確立していません。そのため、治療前に効果を予測できる指標、いわゆるバイオマーカーの開発が極めて重要となっています。そこで、我々がこれまで取り組んできたバイオマーカー研究の成果を少しご紹介します。

#### (1) MRIで脂肪を可視化する(図1)<sup>1)</sup>

私たちは、がん細胞の中に脂肪を多くため込むタイプの肝臓がんに注目しました。このタイプの腫瘍では免疫細胞が集まっているにもかかわらず、その働きが弱まっていることが分かりました。いわば「集まっているが、十分に戦えていない」状態です。このような場合、免疫チェックポイント阻害剤によ

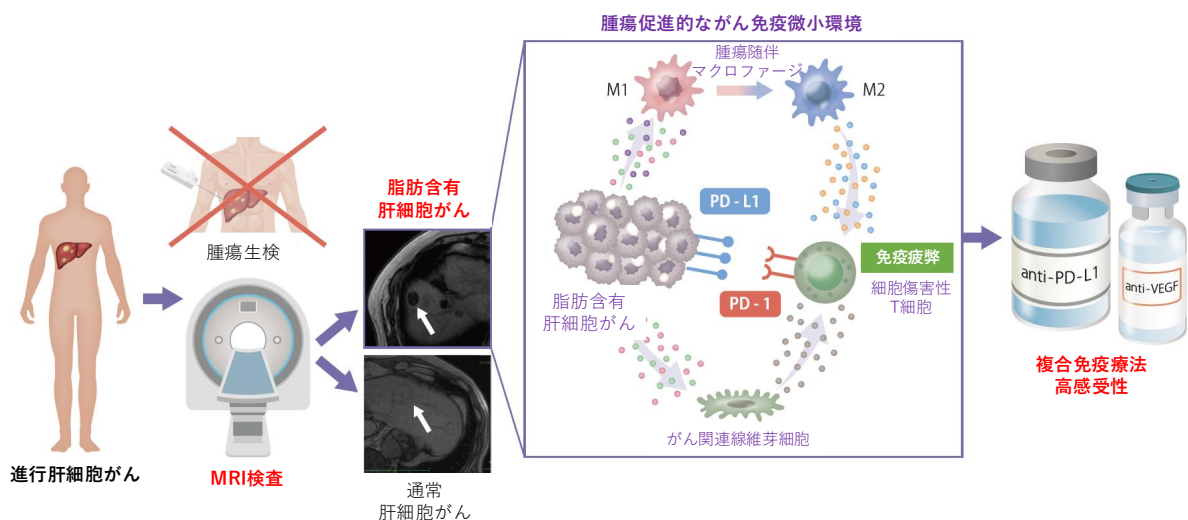


図1. 免疫療法が効きやすい脂肪化肝臓がんをMRIで同定することで、体に負担をかけずに治療効果を予測できる

て抑制を解除すると、免疫反応が再び活性化し、治療効果が現れやすくなると考えられます。さらに、この脂肪の蓄積は特殊なMRI撮影で把握できるため、体に負担をかけずに治療効果を予測できる可能性があります。

## (2) 鎮痛剤が免疫療法を助ける可能性(図2)<sup>2)</sup>

一方で、免疫療法が効きにくい肝がんでは、NRF2という分子の働きが強まり、COX-2という酵素が増加することが分かりました。この酵素は炎症関連物質を産生し、腫瘍内に免疫細胞が入りにくい環境を作ります。つまり、がんが自ら免疫の入りにくい環境を形成しているのです。COX-2の働きを抑える薬(解熱鎮痛薬の一部)を服用している患者さんでは、免疫療法の効果が高まる可能性も示されています。また、血液中の炎症関連物質の濃度が治療効果と関連する可能性も見えてきました。

## 4. 教室の紹介

私は本年より、大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学教室の教授を務めております。私たちの教室は、肝臓がんをはじめ、脂肪性肝疾患、膵がん、炎症性腸疾患など、幅広い消化器疾患の診療と研究に取り組んでいます。私たちが大切にしているのは、「患者さんのそばにある研究」です。診療の現場で生まれた疑問を研究室に持ち帰り、そこで得られた成

果を再び患者さんに届ける——この“臨床と研究の往復”を重視しています。いわゆるトランスレーショナル研究(橋渡し研究)です。また、若い医師や研究者が自由に発想し、挑戦できる環境づくりにも力を入れています。一人ひとりが自分のテーマを持ち、国内外へ発信できる教室を目指しています。医療はチームで支えるものです。医師だけでなく、看護師、研究スタッフ、大学院生など多様な人材が協力し合いながら、日々前進しています。

教室の活動や研究内容は、ホームページやSNSでも発信しています。

### ■ 教室ホームページ

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gh/>

### ■ Instagram

[https://www.instagram.com/u\\_osaka\\_gastro/](https://www.instagram.com/u_osaka_gastro/)

研究内容だけでなく、教室の日常や若手医師の活動も紹介していますので、ぜひご覧ください。

## 5. 今後の展望

肝臓がん治療は、ここ数年で劇的に進歩しました。しかし、まだすべての患者さんを救えるわけではありません。免疫療法が効く方と効きにくい方の違いを明らかにし、より確実に効果を予測できる医療へと進化させることが、次の大きな目標です。私たちは、MRIなどの画像診断、血液検査、遺伝子解析、さらには人工知能(AI)を組み合わせることで、「体

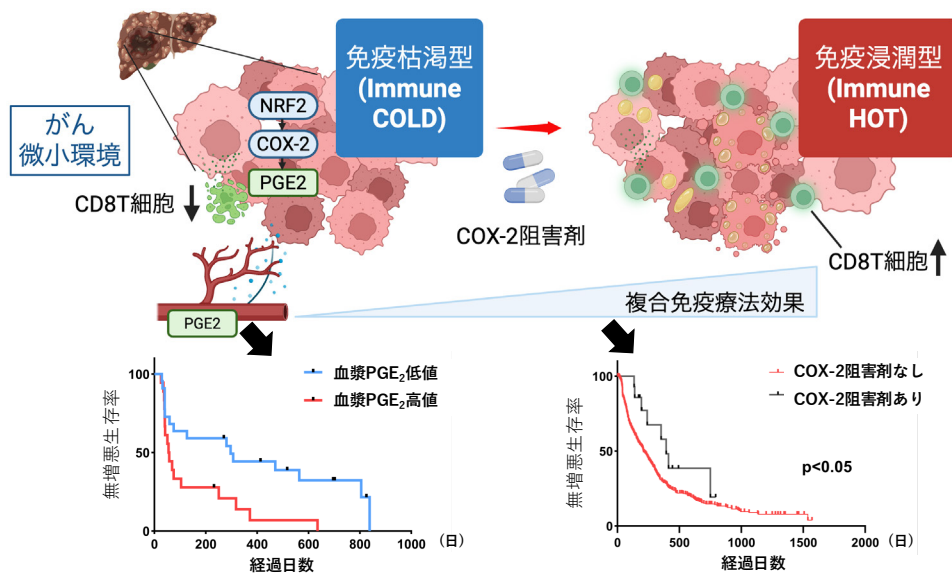


図2. NRF2-COX2-PGE2経路が肝細胞がんに対する免疫療法の効果を規定しており、血漿PGE2濃度の測定で治療効果が予測できる可能性、COX-2阻害剤で治療効果が高まる可能性

に負担をかけずに治療効果を予測する医療」の実現を目指しています。将来的には、一人ひとりのがんの性質に応じて最適な治療を選ぶ“真の個別化医療”を確立したいと考えています。

さらに、大阪大学は免疫研究において世界をリードしてきた歴史があります。免疫を抑える特殊なT細胞である「制御性T細胞(Treg)」を発見し、その研究で2025年にノーベル生理学・医学賞を受賞された坂口志文先生も本学の研究者です。Tregは免疫の暴走を防ぐ重要な細胞ですが、がんの中では逆に免疫の働きを弱めてしまう可能性があります。近年、肝臓がんの腫瘍内でもTregが増えていることや、その性質が免疫治療の効果に影響している可能性が示されつつあります。私たちは、肝臓がんにおけるTregの役割を詳細に解析し、免疫療法の効果との関連を明らかにしようとしています。もしTregの働きを適切に制御できれば、免疫療法の効果をさら

に高められる可能性があります。これは、阪大が培ってきた免疫学の強みを、肝臓がん治療へと結びつける挑戦でもあります。

肝臓がんは、長年の肝疾患の積み重ねの中で生じる病気です。だからこそ、予防、早期発見、そして最適な治療の選択が重要です。研究と診療を通じて、少しでも多くの患者さんに希望を届けること。それが私たちの使命です。肝臓がん治療は今、確実に新しい時代へと歩み始めています。免疫学の進歩とともに、その最前線で、これからも挑戦を続けてまいります。

#### 参考文献

- 1) <https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2022year/takehara2022-5-16>
- 2) <https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2025year/kodama2026-01-26>

