

総 説

がん免疫療法の急展開と今後の展望
— 消化器癌を中心に —

裕 彰一

山口大学医学部先端がん治療開発学 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : がん免疫, 免疫チェックポイント, 抗PD-1抗体, 消化器がん, 抑制性免疫

和文抄録

消化器がんに対する免疫療法は、ペプチドワクチン療法、免疫細胞療法、免疫遺伝子治療など様々な臨床研究が行われており、多くの臨床的有用性を示す報告がある。しかしながら、治療不応の進行・再発症例が対象となることが多かったこと、治療方法の統一が難しく大規模な臨床試験が行われなかったこと、治療のパワー自体が不足していたことなどの理由で一般臨床として承認されるには至らなかったが、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の開発により事態が急展開した。Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) 抗体やProgrammed cell death 1 (PD-1) 抗体、Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) 抗体などのICIは2013年にScience誌のBreakthrough of the Yearに選ばれるなど、その著しい臨床効果が報告され、米国や本邦において多くの癌腫で薬事承認を得た。これまで免疫療法の専門家が信じていた「担癌宿主の免疫監視機構は癌細胞を認識しており免疫で癌は治る」と言う真実を全ての腫瘍専門家が確信するに至った。

ICIの特徴は、これまでの抗がん剤とは全く異なり奏効した症例では効果が長期間にわたって持続して完治に至る症例も多いのが特徴である。一方で、その奏効率は多くの癌腫で20%前後であり、消化器がんでは10-20%と決して高いとは言えない。その理由として、免疫チェックポイントは未知のもの

まだ多く存在するであろうこと、免疫チェックポイント以外にも液性並びに細胞性の抑制性免疫があること、癌遺伝子変異抗原 (ネオアンチゲン) が癌特異抗原として十分に認識されていない症例も存在することがあげられる。そこで次の戦略として複数の抑制性免疫解除作用を持つ薬剤を組み合わせることやネオアンチゲンに対する特異的免疫を人工的にブーストすることなど、ICIを基軸とした複合免疫療法を構築していくことが重要である。

はじめに

消化器癌は世界中で最も頻度の高い腫瘍であり、罹患数と死亡数は毎年増え続けている¹⁾。進行度の低い場合は外科的根治切除がなされるが、再発率は依然として低いとは言えない。また、初発時から切除不能癌や経過中に転移をきたした症例の予後は不良である。消化器癌の治療は、外科切除、化学療法 (分子標的療法含む)、放射線療法、が開発されているが、全生存率は良好とはいいがたく²⁾、新しい治療法の開発が待たれている。

免疫療法は悪性黒色腫など免疫原性が高い幾つかの癌腫においては効果的な治療戦略となっている。最初の免疫療法は、頸部腫瘍の患者が丹毒に感染後、癌の消退を観察したColeyが³⁾、1891年に細菌の免疫抗毒素を用いて悪性腫瘍患者に行ったものである³⁾。その後死菌を用いた免疫療法は広く行われるようになり、肉腫、癌腫、リンパ腫などに効果を示した^{4, 5)}。1970年になると、Burnetにより免疫監視機

構の概念が提唱され⁶⁾, 1991年, ついにBoonらのグループから悪性黒色腫患者において細胞障害性T細胞が認識する腫瘍抗原由来エピトープペプチドの報告がなされた⁷⁾. これらの進歩に伴って, 消化器癌に対する免疫療法は, 現在まで, 非特異的な免疫療法biological response modifiers (BRM) としては, OK432⁵⁾, lentinan⁸⁾, PSK⁹⁾が薬事承認されてきた. また, インターロイキン (IL)-2活性化リンパ球¹⁰⁾, 腫瘍特異的反応性 CD8+Tリンパ球移入療法¹¹⁾, 樹状細胞 (dendritic cell (DC)) を用いたワクチン療法^{12, 13)}, 腫瘍関連抗原 (TAA)-由来ペプチドを用いたワクチン療法¹⁴⁻¹⁷⁾, などが精力的に行われてきた. これらの治療法は一定の効果を示してきたが, 顕著な腫瘍縮小効果を示すことは少なく, 薬事承認には至っていない¹⁸⁾. 免疫療法が明確な効果を発揮したのは免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) が初めてである. 免疫チェックポイント阻害剤は2013年にScience誌によって“Breakthrough of the Year 2013”に選ばれた¹⁹⁾. ICIの登場により癌が免疫で治ることを万人が認め, 消化器癌の治療においても免疫療法が選択肢の一つとなった²⁰⁾.

消化器癌に対して行われてきた免疫療法

1. 養子免疫療法

癌治療における養子免疫療法 (adoptive immunotherapy (AIT)) という概念はRosenbergらによって1980年頃に提示され, 初期にはIL-2による活性化リンパ球 (lymphokine-activated killer (LAK) 細胞) と高容量のIL-2が併用された²¹⁾. LAK細胞は非特異的な活性化リンパ球であるが多様な癌腫に効果を示し, 大腸癌では27例中3例で奏効例が得られたが, 高容量のIL-2による血管透過性の亢進による体液貯留に伴う重篤な毒性のため本療法は一般化されなかった²²⁾. Takayamaらは, 固相化抗CD3抗体で活性化したリンパ球を用いたAITに, 肝細胞がん根治切除後の再発予防効果があるかを検証するため, 前向きランダム化試験を行った. AIT群76例と無治療群74例の比較により, AIT群では有意に無再発生存期間 ($P=0.01$) と疾患特異的生存期間 ($P=0.04$) が長く, 重篤なG3以上の毒性は認めなかったことを報告した²³⁾. このような非特異的免疫療法は現在でも行われているが科学的なエ

ビデンスを示す臨床試験が行われてこなかったため薬事承認されるには至っていない.

さらに効果的なAITのため, LAK細胞から腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) など, より腫瘍抗原特異的な細胞障害性T細胞 (CTL) の誘導が注目されるようになった. Arugaらは, 肝臓15例 (肝細胞がん13例, 転移性肝臓2例) に対して, 末梢血単核球と自己腫瘍細胞を混合培養して誘導したCTLを肝動脈から移入したところ, 2例の完全消失と3例の縮小を認め, 重篤な有害事象はなかったと報告している²⁴⁾. 我々は根治切除がなされた膵管癌 (PDAC) に対して, mucin-1 (MUC1) を発現している同種腫瘍細胞と自己のリンパ球を混合培養して誘導したMUC1を認識するCTLを用いたAITを術後補助療法として行ってきた²⁵⁾. その結果, MUC1-CTL単独で肝転移再発を予防する可能性があること²⁶⁾, ならびに化学療法との併用では標準的な用量のgemcitabineと十分量のAITが移入された場合は, 平均生存期間が2年以上と他の治療に比べて延長する傾向が認められた. しかしながらこれらの研究に用いられた「CTL」は単一のクローンに由来するものではなく, 様々な抗原を認識するCTL, CD4陽性T細胞, natural killer (NK) 細胞, など非特異的なものも含んだ不均一な細胞集団であり, 効果に個人差が大きいことは容易に想像できる.

そこでさらに効果的な免疫細胞を製造するために, 遺伝子工学の技術を応用して, 腫瘍変異抗原を認識しているTIL等のT-cell receptor (TCR) を導入したT細胞や腫瘍関連抗原を認識するキメラ抗原受容体 (CAR) 導入T cellsの研究が行われており, これらの研究もScience誌の“Breakthrough of the Year 2013”に選ばれている. CD19をターゲットとしたCAR-T療法は白血病に著効し, 75人中45人で完全寛解が得られている¹⁹⁾. 消化器癌においてはこれらの遺伝子改変T細胞療法はまだ研究段階であるが²⁷⁾, 大腸癌²⁸⁾, 胆管癌, 膵癌²⁹⁾などで臨床応用され, 腫瘍縮小や長期間の腫瘍制御など幾つかの期待が持てる結果が得られている. また, 新しい世代のCAR-T細胞が玉田らにより報告された³⁰⁾. これはリンパ組織のT細胞領域を維持するために必須であるIL-7とChemokine (C-C motif) ligand (CCL) 19を発現するように遺伝子改変されたCAR-Tであり, T細胞および樹状細胞の浸潤をひき起こし, 宿主のT

細胞と協調して腫瘍の完全退縮効果を発揮することが確認された。今回開発された次世代型のキメラ抗原受容体発現T細胞療法は、消化器癌に対する画期的な治療法になることが期待される。

2. ペプチドワクチン療法

1995年にメラノーマ抗原遺伝子 (MAGE)³¹⁾ 由来ペプチドを用いた臨床試験が報告されて以来、大腸癌、胃癌、膀胱癌、胆道癌、肝細胞癌などに対するペプチドワクチン療法が数多く行われ報告されてきた^{14-17, 32, 33)}。これらの臨床試験に共通して言えることは、腫瘍関連抗原由来ペプチドを用いたワクチン療法は腫瘍関連抗原に対する特異的な免疫を患者の体内に誘導し、時として顕著な効果を引き起こすものの、全体として明確な有意差を持った腫瘍縮小効果や生存期間の延長を示すことが出来なかったことである。その理由として、腫瘍関連抗原は癌精巢抗原や胎児性抗原として元来生体に発現していた抗原であり、免疫寛容に陥っている可能性があること、臨床試験の対象が他治療無効症例であったことから、すでに患者が免疫疲弊状態にあったと予測されること、同時に担癌腫瘍量が多量であったこと、癌局所の微小環境には抗腫瘍免疫を抑制する様々な因子が存在すること、など多くの理由が挙げられる^{18, 34)}。

従ってペプチドワクチン療法を成功させるためには、免疫チェックポイント阻害剤の併用³⁵⁾、新規免疫アジュバントの併用³⁶⁾、COX2阻害剤³⁷⁾や抗EGFR抗体³⁸⁾の併用、並びに腫瘍変異抗原 (ネオアンチゲン) 由来ペプチド³⁹⁾の開発が重要と考えられる。

3. 消化器癌に対する免疫チェックポイント阻害剤 (ICI)

先に述べたように、免疫チェックポイント阻害剤は、抗腫瘍免疫を阻害する分子をブロックすることで、免疫系が腫瘍を攻撃できるようにする抗体薬であり、ICI投与により癌が明らかに退縮し、長期間にわたる寛解が臨床的に示され、宿主の免疫監視機構が腫瘍を異物として認識していたこと、すなわち抗腫瘍免疫が生体内で成立していたことを証明するものである¹⁹⁾。その確証として腫瘍変異抗原 (ネオアンチゲン) に対する抗原特異的CTL誘導が証明された^{39, 40)}。思い返せばRosenbergらによる腫瘍浸潤リンパ球のT細胞受容体 (TCR) を遺伝子導入し

たTCR導入リンパ球療法はネオアンチゲン特異的な免疫細胞輸注療法であったと言える¹¹⁾。

ICIの臨床試験における毒性は対象疾患や併用薬で異なるが、概ね20-30%の症例でGrade1以上の毒性が認められるが、いわゆる従来の化学療法剤と比較すると軽微なものが多い⁴¹⁾。ただし、重篤な糖尿病、腸炎、甲状腺障害、心筋炎など、全ての臓器に対する自己免疫疾患様の毒性を認めるので免疫関連毒性としてチーム医療による監視体制を築いておくことが重要である⁴²⁾。

食道癌は固形がんの中でも比較的遺伝子変異が多い癌腫であり⁴³⁾、食道癌における遺伝子変異量はICIの有効性に関与する⁴⁴⁾。ニボルマブ (Nivolumab) は活性化T細胞に発現されるPD-1を覆い隠すヒトIgG4モノクローナル抗体である。第II相試験では奏効率17%と良好な結果が得られており⁴⁵⁾、近い将来本邦での薬価収載が期待される。

胃癌では、他治療無効の胃癌に対するニボルマブの効果と安全性を検討するため、プラセボをコントロールとする二重盲検無作為化比較第III相試験が行われ⁴⁶⁾、奏効率が11.2%、1年生存率も26.2%と良好であり本邦では2017年9月に他剤による既治療胃癌に対して薬価収載されている。一方、ペンブロリズマブ (Pembrolizumab) は胃癌組織のPD-L1陽性症例をターゲットとして開発が進められ、奏効率が15.5%であったことから (陰性症例では5.5%) 米国FDAでPD-L1陽性の既治療胃癌に対して承認されている⁴⁷⁾。現在胃癌に対しては、2次治療、1次治療、並びに術後補助療法としてのICIの臨床試験が多数行われている最中であり、今後の展開が期待される (表1)。

大腸癌では、ミスマッチ修復遺伝子 (MMR) 欠損 (マイクロサテライト不安定性 (MSI-H)) 症例で遺伝子変異数が10-100倍となることからICIの効果が高いことが注目された^{48, 49)}。MMR欠損はLynch症候群の原因遺伝子として有名であるが、MMR欠損症例の多くはがん組織の遺伝子メチル化によって起きており遺伝的素因を持たない症例が多い⁵⁰⁾。また、大腸癌以外にもMMR欠損症例はICIの効果が高いことから⁵¹⁾、腫瘍横断的MMR欠損症例に対するpembrolizumabの単剤単アームの第II相試験が行われ、乳頭癌、胆管癌、子宮内膜癌、胃食道癌、神経内分泌癌、骨肉腫、膀胱癌、前立腺癌、

小腸癌, 甲状腺癌, 原発不明癌などが登録され, 奏効率53%, 完全寛解率21%, 2年生存率64%など他治療無効固形癌としては極めて良好な成績が得られたため⁵²⁾, 米国FDAではMMR欠損あるいはMSI-H癌に対してpembrolizumabを1次治療から使用することを承認した. 本邦でも2018年中には保険適応となる予定である.

肝細胞癌 (HCC) では, 米国FDAではソラフェニブ治療後のHCCに対してNivolumabを承認している. これは用量設定相 (0.1-10mg/kg; 48例) と推奨投与量 (3 mg/kg) における症例追加相 (214例) からなる第I/II相試験 (CheckMate 040試験) の結果を受けたものである. 合計262例がNivolumabの投与を受け, 第I相部分では15%の奏効率を, 第II相部分では20%の奏効率を認め, 毒性も許容範囲であった⁵³⁾. 現在, ICIの第III相試験が

複数行われており (表1), 今後本邦でも承認されることが期待される.

免疫チェックポイント阻害剤を超えるための抑制性因子解明

免疫チェックポイント阻害剤は, 消化器癌に対してめざましい治療効果を発揮したことを述べてきたが, 奏効率からすると高々10-20%程度であり, dMMR/MSI-H大腸癌は腫瘍遺伝子変異量が通常よりも数十倍多く抗原性は極めて高いと考えられ, 最も免疫療法の効果が期待される場所であるが, 抗PD-1抗体 (Nivolumab) と抗CTLA-4抗体 (ipilimumab) の併用療法においても奏効率は55%, 腫瘍制御率は80%でしかなく⁵⁴⁾, 制御すべき抑制性免疫が存在することは明らかである⁵⁵⁾. その一つが

表1 現在進行中の免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験

がん種	標的	免疫チェックポイント阻害剤	試験デザイン	試験登録番号	治療ライン	相	割り付け	状況	症例数	試験開始日	試験終了予定日
dMMR or MSI-H CRC	PD-1	Pembrolizumab	Pembrolizumab Standard of 1st-line therapy for CRC	Keynote 177 NCT02563002	1st	III	Randomized	Active, not recruiting	300	30-Nov-15	15-Aug-19
dMMR or MSI-H CRC	PD-1	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Keynote 164 NCT02460198	2nd or more	II	Single Arm	Active, not recruiting	124	25-Aug-15	9-Sep-19
GC or GEJC	PD-1	Nivolumab	Nivolumab + chemotherapy (SOX or CapeOX) Placebo + Chemotherapy (SOX or CapeOX)	ONO-4538-37 NCT02746796	1st	III	Randomized	Recruiting	680	Mar-16	Aug-20
GC or GEJC	PD-1, CTLA-4	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab + Ipilimumab XELOX or FOLFOX Nivolumab + XELOX or FOLFOX	CheckMate649 NCT02872116	1st	III	Randomized	Recruiting	1349	4-Oct-16	12-Mar-20
GC	PD-1	Nivolumab	Nivolumab + Chemotherapy(S-1 or CapeOX) Placebo + Chemotherapy(S-1 or CapeOX)	ONO-4538-38 NCT03006705	adjuvant	III	Randomized	Recruiting	700	Jan-17	Jun-21
GC or GEJC	PD-1	Pembrolizumab	Pembrolizumab monotherapy Pembrolizumab + cisplatin + 5-FU Placebo + cisplatin + 5-FU	KEYNOTE-062 NCT02494583	1st	III	Randomized	Active, not recruiting	764	31-Jul-15	5-Feb-19
GC or GEJC	PD-1	Pembrolizumab	Pembrolizumab Paclitaxel	KEYNOTE-063 NCT03019588	2nd	III	Randomized	Active, not recruiting	360	16-Feb-17	17-Aug-19
GC or GEJC	PD-1	Pembrolizumab	Pembrolizumab + XP or FP Placebo + XP or FP	KEYNOTE-585 NCT03221426	neoadjuvant adjuvant	III	Randomized	Recruiting	860	9-Oct-17	26-Jul-23
GC or GEJC	PD-L1	Avelumab	Induction Phase: FOLFOX or CapeOX Maintenance Phase: avelumab Induction Phase: FOLFOX or CapeOX Maintenance Phase: FOLFOX or CapeOX	JAVELIN Gastric 100 NCT02625610	1st	III	Randomized	Active, not recruiting	499	24-Dec-15	13-Mar-19
ESCC	PD-1	Nivolumab	Nivolumab Docetaxel or Paclitaxel	ONO-4538-24 NCT02569242	2nd	III	Randomized	Active, not recruiting	390	Dec-15	Sep-19
ESCC	PD-1, CTLA-4	Nivolumab + Ipilimumab	Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab + Cisplatin + Fluorouracil Cisplatin + Fluorouracil	CheckMate 648 NCT03143153	1st	III	Randomized	Recruiting	939	19-Jun-17	25-May-20
ESCC	PD-1	Pembrolizumab	Pembrolizumab paclitaxel or docetaxel or irinotecan	KEYNOTE-181 NCT02564263	2nd	III	Randomized	Recruiting	720	1-Dec-15	25-Sep-19
EC or EGJC	PD-1	Pembrolizumab	Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU Placebo + Cisplatin + 5-FU	KEYNOTE-590 NCT03189719	1st	III	Randomized	Recruiting	700	25-Jul-17	22-Aug-21
HCC	PD-1	Nivolumab	Nivolumab Placebo	CheckMate 9DX NCT03383458	adjuvant	III	Randomized	Recruiting	530	18-Dec-17	17-Apr-22
HCC	PD-1	Nivolumab	Nivolumab Sorafenib	CheckMate 459 NCT02576509	2nd	III	Randomized	Active, not recruiting	726	25-Nov-15	16-Oct-18
HCC	PD-1	Pembrolizumab	pembrolizumab + BSC placebo + BSC	KEYNOTE-394 NCT03062358	2nd or more	III	Randomized	Recruiting	330	27-Apr-17	23-Dec-19
HCC	PD-1	Pembrolizumab	Pembrolizumab + BSC Placebo + BSC	KEYNOTE-240	2nd or more	III	Randomized	Active, not recruiting	408	26-May-16	1-Feb-19

dMMR, defective mismatch repair; MSI-H, microsatellite instability-high; CRC, colorectal cancer; GC or GEJC, gastric or gastro-esophageal junction cancer; XP, cisplatin + capecitabine; FP, cisplatin + 5-fluorouracil; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; EC or EGJC, adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus or advanced/metastatic Siewert type 1 adenocarcinoma of the esophagogastric junction; HCC, hepatocellular carcinoma; BSC, best supportive care;

形質転換成長因子 (transforming growth factor (TGF)) - β , IL-6, 並びにプロスタグランジンE2 (PGE2) などの免疫抑制性液性因子であり, もう一つが, 制御性T細胞 (regulatory T cells (Tregs)), 骨髄由来抑制性細胞 (myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)), 腫瘍関連性マクロファージ (tumor-associated macrophages (TAMs)), および腫瘍関連性線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts (CAFs)) など様々な免疫抑制性細胞であり, 上記の液性因子産生なども介して微小環境における腫瘍の免疫逃避に関与している⁵⁶⁾. 免疫療法を効率よく行う一つの方法は, バイオマーカーを用いて効果が無いと考えられる症例を治療から除外することである. 好中球リンパ球比 (NLR) が低い症例ではPD-1/PD-L1阻害剤やペプチド療法の効果が高いことが報告されている^{15, 57)}. また末梢血中CD8陽性細胞の増殖性 (Ki-67) が高い症例では効果が高いとされる⁵⁵⁾. しかしながらバイオマーカーを用いた選別では, 医療の費用対効果を上げることはできるが患者の運命を変えることはできない. 従って, 上記の抑制性免疫の解除や低免疫原性への対策など, 複合的な免疫療法が必要となる²⁰⁾.

最後に

がん免疫療法は, 免疫チェックポイント阻害剤の登場により一変した. 今まで宿主の癌に対する免疫の力を全く信じていなかった臨床家たちも免疫療法を真摯に学んでいる. 現在の科学は次世代シーケンサー等の解析機器の革新や機械学習・人工知能等の登場により, 過去と比較にならない速度で進歩している. 新しいbreakthroughが次々と起こされ, 癌が免疫で治る時代は目の前に迫っていると確信する.

引用文献

- 1) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 ; **136** : E359-86.
- 2) Procaccio L, Schirripa M, Fassan M, et al. Immunotherapy in Gastrointestinal Cancers. *Biomed Res Int* 2017 ; **2017** : 4346576.
- 3) Coley WB. II. Contribution to the Knowledge of Sarcoma. *Ann Surg* 1891 ; **14** : 199-220.
- 4) Richardson MA, Ramirez T, Russell NC, Moye LA. Coley toxins immunotherapy : a retrospective review. *Altern Ther Health Med* 1999 ; **5** : 42-47.
- 5) Oba MS, Teramukai S, Ohashi Y, Ogawa K, Maehara Y, Sakamoto J. The efficacy of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 after curative resection of gastric cancer : an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastric Cancer* 2016 ; **19** : 616-624.
- 6) Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 1970 ; **13** : 1-27.
- 7) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991 ; **254** : 1643-1647.
- 8) Yoshino S, Nishikawa K, Morita S, et al. Randomised phase III study of S-1 alone versus S-1 plus lentinan for unresectable or recurrent gastric cancer (JFMC36-0701). *Eur J Cancer* 2016 ; **65** : 164-171.
- 9) Oba K, Teramukai S, Kobayashi M, Matsui T, Kodera Y, Sakamoto J. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curative resections of gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2007 ; **56** : 905-911.
- 10) Rayner AA, Grimm EA, Lotze MT, Chu EW, Rosenberg SA. Lymphokine-activated killer (LAK) cells. Analysis of factors relevant to the immunotherapy of human cancer. *Cancer* 1985 ; **55** : 1327-1333.
- 11) Turcotte S, Gros A, Tran E, et al. Tumor-reactive CD8+ T cells in metastatic gastrointestinal cancer refractory to chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2014 ; **20** : 331-343.
- 12) Maeda Y, Yoshimura K, Matsui H, et al.

- Dendritic cells transfected with heat-shock protein 70 messenger RNA for patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma : a phase I dose escalation clinical trial. *Cancer Immunol Immunother* 2015 ; **64** : 1047-1056.
- 13) Shindo Y, Hazama S, Maeda Y, et al. Adoptive immunotherapy with MUC1-mRNA transfected dendritic cells and cytotoxic lymphocytes plus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *J Transl Med* 2014 ; **12** : 175.
 - 14) Yamada A, Sasada T, Noguchi M, Itoh K. Next-generation peptide vaccines for advanced cancer. *Cancer Sci* 2013 ; **104** : 15-21.
 - 15) Hazama S, Nakamura Y, Tanaka H, et al. A phase II study of five peptides combination with oxaliplatin-based chemotherapy as a first-line therapy for advanced colorectal cancer (FXV study). *J Transl Med* 2014 ; **12** : 108.
 - 16) Miyazawa M, Katsuda M, Maguchi H, et al. Phase II clinical trial using novel peptide cocktail vaccine as a postoperative adjuvant treatment for surgically resected pancreatic cancer patients. *Int J Cancer* 2017 ; **140** : 973-982.
 - 17) Shimizu Y, Suzuki T, Yoshikawa T, et al. Cancer Immunotherapy Targeted Glypican-3 or Neoantigens. *Cancer Sci* 2017 ; **109** : 531-541.
 - 18) Nagorsen D, Thiel E. Clinical and immunologic responses to active specific cancer vaccines in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006 ; **12** : 3064-3069.
 - 19) Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013 ; **342** : 1432-1433.
 - 20) Hazama S, Tamada K, Yamaguchi Y, Kawakami Y, Nagano H. Current status of immunotherapy against gastrointestinal cancers and its biomarkers : Perspective for precision immunotherapy. *Ann Gastroenterol Surg* 2018 ; **2** : 289-303.
 - 21) Mule JJ, Shu S, Schwarz SL, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science* 1984 ; **225** : 1487-1489.
 - 22) Rosenberg SA. The development of new immunotherapies for the treatment of cancer using interleukin-2. A review. *Ann Surg* 1988 ; **208** : 121-135.
 - 23) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomised trial. *Lancet* 2000 ; **356** : 802-807.
 - 24) Aruga A, Yamauchi K, Takasaki K, Furukawa T, Hanyu F. Induction of autologous tumor-specific cytotoxic T cells in patients with liver cancer. Characterizations and clinical utilization. *Int J Cancer* 1991 ; **49** : 19-24.
 - 25) Matsui H, Hazama S, Sakamoto K, et al. Postoperative Adjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer With Gemcitabine and Adoptive Immunotherapy. *Pancreas* 2017 ; **46** : 994-1002.
 - 26) Kawaoka T, Oka M, Takashima M, et al. Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer : cytotoxic T lymphocytes stimulated by the MUC1-expressing human pancreatic cancer cell line YPK-1. *Oncol Rep* 2008 ; **20** : 155-163.
 - 27) Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011 ; **365** : 725-733.
 - 28) Zhang C, Wang Z, Yang Z, et al. Phase I Escalating-Dose Trial of CAR-T Therapy Targeting CEA (+) Metastatic Colorectal Cancers. *Mol Ther* 2017 ; **25** : 1248-1258.
 - 29) Feng K, Liu Y, Guo Y, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor modified T cells in

- treating HER2-positive advanced biliary tract cancers and pancreatic cancers. *Protein Cell* 2018 ; **9** : 838-847.
- 30) Adachi K, Kano Y, Nagai T, Okuyama N, Sakoda Y, Tamada K. IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor. *Nat Biotechnol* 2018 ; **36** : 346-351.
- 31) Eura M, Chikamatsu K, Ogi K, Nakano K, Masuyama K, Ishikawa T. Expression of genes *MAGE-1*, *-2*, and *-3* by human maxillary carcinoma cells. *Anticancer Res* 1995 ; **15** : 55-59.
- 32) Hazama S, Nakamura Y, Takenouchi H, et al. A phase I study of combination vaccine treatment of five therapeutic epitope-peptides for metastatic colorectal cancer ; safety, immunological response, and clinical outcome. *J Transl Med* 2014 ; **12** : 63.
- 33) Sawada Y, Yoshikawa T, Ofuji K, et al. Phase II study of the GPC3-derived peptide vaccine as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma patients. *Oncoimmunology* 2016 ; **5** : e1129483.
- 34) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy : moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004 ; **10** : 909-915.
- 35) Marin-Acevedo JA, Soyano AE, Dholaria B, Knutson KL, Lou Y. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol* 2018 ; **11** : 8.
- 36) Kano Y, Iguchi T, Matsui H, et al. Combined adjuvants of poly (I : C) plus LAG-3-Ig improve antitumor effects of tumor-specific T cells, preventing their exhaustion. *Cancer Sci* 2016 ; **107** : 398-406.
- 37) Gobel C, Breitenbuecher F, Kalkavan H, et al. Functional expression cloning identifies *COX-2* as a suppressor of antigen-specific cancer immunity. *Cell Death Dis* 2014 ; **5** : e1568.
- 38) Inoue Y, Hazama S, Suzuki N, et al. Cetuximab strongly enhances immune cell infiltration into liver metastatic sites in colorectal cancer. *Cancer Sci* 2017 ; **108** : 455-460.
- 39) Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017 ; **547** : 217-221.
- 40) Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017 ; **547** : 222-226.
- 41) Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018 ; **392** : 123-133.
- 42) Wang DY, Salem J, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018 ; doi : 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- 43) Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013 ; **499** : 214-218.
- 44) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015 ; **348** : 124-128.
- 45) Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma : an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; **18** : 631-639.
- 46) Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; **390** : 2461-2471.

- 47) Fuchs CS, Doi T, Jang RW-J, et al. KEYNOTE-059 cohort 1 : Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017 ; **35** : 4003.
- 48) Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res* 2013 ; **19** : 462-468.
- 49) Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016 ; **22** : 1342-1350.
- 50) Bacher JW, Flanagan LA, Smalley RL, et al. Development of a fluorescent multiplex assay for detection of MSI-High tumors. *Dis Markers* 2004 ; **20** : 237-250.
- 51) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; **372** : 2509-2520.
- 52) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; **357** : 409-413.
- 53) El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040) : an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017 ; **389** : 2492-2502.
- 54) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018 ; **38** : 773-779.
- 55) Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature* 2017 ; **545** : 60-65.
- 56) Yaguchi T, Kawakami Y. Cancer-induced heterogeneous immunosuppressive tumor

microenvironments and their personalized modulation. *Int Immunol* 2016 ; **28** : 393-399.

- 57) Ameratunga M, Chenard-Poirier M, Moreno Candilejo I, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio kinetics in patients with advanced solid tumours on phase I trials of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Eur J Cancer* 2018 ; **89** : 56-63.

Revolution in Cancer Immunotherapy and its Perspective

Shoichi HAZAMA

Department of Translational Research and Developmental Therapeutics against Cancer, Yamaguchi University School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Immunotherapy has shown encouraging results in various tumor types. This progress is largely attributed to identification of new immune-based targets, based on our enhanced understanding of tumor immunology and the tumor microenvironment. Many kinds of immune-modulating therapies have been demonstrated to the treatment of GI cancers, nonspecific interleukin-2 activated lymphocytes, tumor-reactive CD8+ tumor infiltrating T lymphocyte, or tumor associated antigen derived peptides. These immunotherapy represented a certain efficacy, but not durable objective responses. The efficacy of immunotherapy was given everyone's confidence after the coming of immune checkpoint inhibitors which was selected for "Breakthrough of the year 2013" in Science, and immunotherapy is now going to the major stream of the treatment against GI cancer.

In this article, we review the immunotherapy of GI malignancies, including cell therapy, peptide vaccine, and combination immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors.