

● Dr. 井上林太郎の書籍紹介

がんの消滅 —天才医師が挑む光免疫療法—
芹澤健介 著 小林久隆 医学監修 新潮社 2023年8月初版



はじめに

まず、本書の「はじめに」より引用する。

『9割のがんに効く治療法がある。そう聞いたらどう思われるだろうか。光免疫療法。そんな夢みたいなの、と思われるかもしれないが、日本ですでに実用化されている。』

2020年9月、厚生労働省から正式に承認を受け、楽天メディカルが普及に尽力中だ。2011年に論文が発表されるやそのインパクトは医学界を超えて広がり、論文段階にもかかわらず、わずか2ヶ月後に時のアメリカ合衆国大統領バラク・オバマは年頭の一般教書演説で取り上げた。論文発表から10年も経たない異例の早さで日本は世界に先駆けて承認した。

この「革命的」とも「ノーベル賞級」とも言われる治療法の開発者は、小林久隆という日本人医師だ。天才と呼ばれる。渡米20余年、全米最大・最古の医学研究機関、米国国立衛生研究所(NIH)で終身の主任研究員を務める。だが小林が開発した光免疫療法は素人でも理解できるくらいシンプルで、安全で、鮮やかだ。楽天グループ CEO 三木谷浩史はこう言った。「おもしろくねえほど簡単だな」。

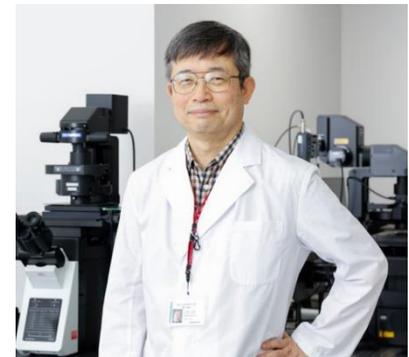
がんという複雑怪奇な病に「エレガントな解」を示したと言ってもいい。この治療法は、いったいどうやって生まれたのだろうか。』本書は、芹澤氏が足かけ5年にわたる小林久隆医師への直接取材を基にした記録である。

著者の紹介；芹澤健介（せりざわ けんすけ）

1973年、沖縄県生まれ。横浜国立大学経済学部卒。ライター、編集者、構成作家、映像ディレクター。著書に「コンビニ外国人」等、共著に「本の時間を届けます」等。

医学監修者の紹介；小林久隆（こばやし ひさたか）

1961年兵庫県西宮市生まれ。光免疫学療法の開発者。京都大学医学部卒、同大学院修了(内科系核医学専攻)。医学博士。米国国立衛生研究所(NIH)主任研究員。2022年4月より、関西医科大学光免疫研究所所長も併任。



本書の内容・感想

まず、「光免疫療法」の原理を説明する。その前に枕として、小林の言葉を引用する。「僕は医学部生の頃から、がん細胞だけを選択的により分ける方法がないか、と考えていました。3大療法(外科的手術、放射線療法、抗がん剤療法)では、がんだけを選択的に攻撃対象とすることができませんから。がん細胞だけに何らかの目印が出ているなら、それを標的にすればいい。もしがん細胞だけを選択できたなら、必ず治療に展開できる、そのようなことをぼんやりと考えていました」。

少し、解説をしよう。「抗体」とは、体内にウイルスや細菌等の異物が入って来た時に、それらと結合して無力化する物質。抗体と結合する異物側の物質(正確には分子)を「抗原」と呼ぶ。よく知られている、CEA、CA19-9も日本語にすると、それぞれ、「癌胎児性抗原」、「炭水化物(carbohydrate)抗原 19-9」。それらの一部が血中に流れ出ているため、私達は「腫瘍マーカー」として用いている。そのがん細胞特有のタンパク質(抗原)に結合してがん細胞を殺すのが、「分子標的薬」であり「抗体薬」とも呼ばれている。残念なことに CEA、CA19-9 に対する抗体薬はまだ無いが、理論的には存在しても良い。これらのがん細胞に特有の抗原は、「がん抗原」とも呼ばれ、宿主免疫系では、「非自己」また

は「外来抗原」として認識される。

「光免疫療法」はある偶然から生まれた。元々、放射線科医師であった小林は当時、「がんの分子イメージング」、つまりがんを可視化する研究に取り組んでいた。がんを治療するための研究ではない。研究内容等、本書より抄出しながら説明する。

『がん細胞を移植したマウスの体内に、ある「がん抗原」に結合する「がん抗体」を送り込む。この「がん抗体」に蛍光物質を付けておけば、がん細胞だけを光らせることができる。外科手術の際は、その光っている部分、がん細胞だけを取り除くことが可能になるし、取り残しも防げる。当時、NIH で小林の主宰するラボ(研究室)は弱小ラボで、メンバーは小林と2年間という期限で留学していた小川美香子(現北海道大学大学院薬学研究院教授)とNIHに来たばかりの光永真人(現慈恵医大医学部講師)の3人だけだった。

2009年5月、その日、小川が朝から試していたのは、「IR700」という光感受性物質だった。光に当たると化学反応を起こして発光する物質である。IRはinfrared(赤外線)の略だ。700nm(ナノメートル)付近の波長の光に反応するから、IR700と名づけられた。700nm付近の赤外線(近赤外線)は紫外線等とは違い、テレビの赤外線リモコンでも使われているように、無害安全な種類の光である。

その光を何度がん細胞に当ててもうまく光らない。マウスのがん細胞と試薬はちゃんと結合しているはずだった。がん細胞は仄かに発光はするのだが、際立った反応を見せることもなく、そのまま暗くなってしまう。明らかにほかの試薬とは違う反応だった。実験は失敗に見えた。急いで倍率を上げてよくよく観察してみると、がん細胞がどんどん壊れているように見えた。まるで水風船が割れるように、あるいは焼いた餅が膨らむように、がん細胞が次々と膨張して破裂していくのだ。その様子を小川は「ぷちぷち割れる」と表現した。繰り返しになるが、小川の研究テーマも「がんの可視化」である。この結果は小川の求めているものではなかった。「またダメだ…」。

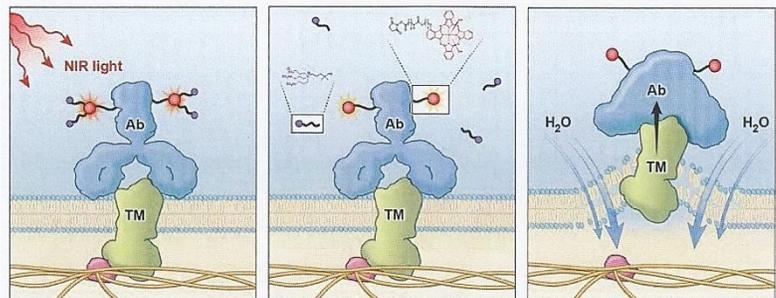
午後のラボミーティングで、小川は実験の結果を上司である小林に伝えた。ミーティング後、小川が顕微鏡室でその現象を小林に見せた時だった。小林が大きな声でこういった。「これはおもしろいな!」。食い入るようにモニターに見入っていた。「すごい、すごいで! これは治療に使えるんじゃないか!」。光免疫療法の前半部分、「光療法」が発見された瞬間だった。』

後の研究で詳しくわかったのであるが、IR700は近赤外線光を照射されると(図左)、化学反応を起こして側鎖がはずれ(図中)、結合している抗体の形状を物理的に変化させる(図右)。すると同時に、がん細胞に無数の穴が空き、穴から侵入した水ががん細胞を内部から破裂させる(図右)。この「がん細胞だけを狙い、物理的に殺す」というのが光免疫療法の大きな特徴で、「ノーベル賞級」と言われる所이다。

次に、光免疫療法の後半部分の「免疫療法」とは。光療法で破壊されたがん細胞からは、様々な無傷のがん抗原が出てくる。すると周囲の免疫細胞はこのがん抗原を食べ、様々なシグナルにより活性化され、がん細胞に対してさらなる攻撃を開始する。がんに対する免疫力が増強された状態になる。再発した場合も、この免疫細胞がいち早く反応してがん細胞に攻撃を加えるようになる。今後の臨床試験の結果待ちだが、この後半部分は、従来の外科、放射線、抗がん剤療法、そして、オプジーボ等を用いた免疫療法にもない、全く新しい治療戦略である。

復習になるが、光免疫療法の原理はシンプルで、①「薬物の注入(点滴)」、②「近赤外線の照射」、③「がん細胞の破壊」、④「免疫系の活性化」の4つのステップである。「敵であるがん細胞を殺して(①~③)、次に(④)味方であるがん免疫細胞を活性化し、取り残しも殺す。さらには再発した場合も殺す」と言い換えることができる。

世界に先駆けて、厚労省の承認後2021年1月日本で販売開始となった治療薬は、「セツキシマブ サロタロカンナトリウム(商品名:アキシャルックス)」という、楽天メディカル社製の点滴薬である。名前の最初の



光免疫療法(NIR-PIT)のメカニズム; 図中の略号: TMは腫瘍マーカー(抗原)、Abは抗体、NIR lightは近赤外線光、H<sub>2</sub>Oは水、NIR-PITは近赤外線光免疫療法

部分にある「セツキシマブ(商品名：アービタックス)」は、代表的な分子標的薬のひとつであり、標的としているのは、「EGFR(上皮成長因子受容体)」という抗原である。「セツキシマブ」はEGFRに対する抗体(抗体薬)である。EGFRは、すべてのがんの2割強に発現しており、頭頸部がん、乳がん、肺がん、胃がん、大腸がん、卵巣がん、前立腺がん、非小細胞肺癌等に多く発現している。ただし、2023年現在アキシャルクスの使用が承認されているのは、「切除不能な局所進行または局所再発の頭頸部がん」である。

乳がん、胃がん、大腸がんの中には、がん抗原HER2が過剰発現しているタイプがある(HER2陽性)。その場合、抗体薬トラスツズマブ(商品名：ハーセプチン)が使用される。IR700とトラスツズマブを結合させれば、HER2陽性型のがんにも応用できる。実際、すでにマウス実験ではこのIR700とトラスツズマブの複合体がHER2陽性の乳がんにも効果的であった。つまり、個々のがん患者さんの「がん抗原」に合わせて、「抗体」を変えてIR700に付ければ、がん細胞を殺すことができる。光免疫療法の特徴は、この拡張性の高さなのだ。「ほとんどのがん抗原に対応する抗体が市販化されていることが重要だ」とも小林は言う。

小林が「光免疫療法が8割、9割の大部分のがん種に対応できるはずだと考えている」根拠はここにある。ほとんどのがん細胞には目印となる特異ながん抗原があって、対応する抗体もすでに見つかっているからだ。

下世話な話だが、小林先生はノーベル賞を取れるのか。本書より引用する。

『小林には、ノーベル賞をとれると思うかと何度か聞いたことがある。そのたびに小林はあまり興味のなさそうな顔をする。それはなぜだかと問うと、「研究に興味を持ち始めた大学生の頃は、研究者になる以上は純粋に学問を究めて、ノーベル賞を狙うような研究をしたいと息巻いていましたよ」と言う。だが、自分の研究室を持った頃にはその考え方も変わっていたと言う。

「今はそのへんには無頓着になりました。僕が今やっている光免疫療法は応用研究であって基礎研究ではありません。サイエンティストの中にはすべてがオリジナルでなければ気が済まないという研究者もいるかもしれないが、僕は手の届く範囲に具合のいいものがあれば躊躇なく使う。ですから、純粋な基礎研究をしている人からすれば邪道と言われるかもしれない。でも、世の中に役立つものが作ればなんでもいい、どんな工夫をしてもいい、と思っています。だからノーベル賞はきっと取れませんよ」と笑う。こう答えたときもあった。「化学や物理の基礎研究の場合、最終的なゴールに辿りつくのは自分ひとりですけど、医学は応用なのでみんなで作る、チームプレーなんです。研究の王道ではありませんが、そこが楽しいところでもある。答えも決まっていなくて、使えると思ったら何でも取り入れちゃう。だから光免疫療法も市販の抗体を使う。僕らのチームが作った最終的産物が人の役に立てばそれでいいと素直に思えるようになりましたね。もし自分がノーベル賞に執着していたのなら、市販の抗体を使う方向にはならなかったでしょう」。「僕がオリジナルの抗体を開発しようと考えなかったのは、すでにあるものを使ったほうが安上がりだし、早いし便利だからだ。すでにFDA(米国食品医薬品局)に認められている抗体を使えば、研究開発費用も抑えられる。何より開発のプロセスを短縮できる。製薬会社だって、自社の抗体が使われればその分お金が入ってくるわけで悪い顔はしないだろう。僕はここが大事だと考える。オリジナルなものに固執するより、1日でも早くがんを効く治療法を完成させる方がずっと大事だ。世界には既存の治療法が効かなくなったがん患者さんがたくさんいる。光免疫療法の開発を待っているのに間に合わずに亡くなってしまった人も大勢いるんですから」。

小林は自分の性格を「合理的(リーズナブル)」だという。彼の行動を決める「リーズン(道理)」の中には、ノーベル賞より優先されるものがあるのだ。では、なぜ光免疫療法を開発できたと思うかと問うた時だった。「僕がなぜ光免疫療法を開発できたのか。それは、自分の興味の赴くままに、一歩ずつ少しずつ実験を繰り返してきただけのことだと思うが、それが許された環境にいたことが大きいかもしれない。結果論になってしまうが、ずっと日本にいたら難しかった

**頭頸部がんの光免疫療法**

**がん細胞が破壊される仕組み**

薬用抗体ががん細胞に結合し、特定の化学反応で活性酸素を生成する。この活性酸素ががん細胞を破壊する。

**治療の流れ**

**1日目** 薬剤を2時間以上かけて点滴で投与。副作用の低い薬剤は使わない。カーテンを閉め、直射日光や紫外線、人工照明の光を遮断する。薬に光に反応する物質が蓄積されるため、治療開始まで適切な経過を観察する。

**2日目** 投与後20〜25時間経過後に全身麻酔を行い、レーザー照射を行う。照射方法は2種類。がんの表面に照射する。がんを切除して治療する。治療の様子。照射光の照射範囲、一部を加工。治療後。約1週間、照射日光や紫外線を避けて生活する。

**薬剤「アキシャルクス」**

- 1本103万円
- 1回の治療で複数回使用
- 副作用(嘔吐、口内炎)に比べて
- 照射で進行したり、再発したりして手術や放射線治療が難しいケース

**開発者は日本人**

米国立衛生研究所の小林久隆主任研究員が2017年に、オハイオ米大橋本(当時)が一筆書き渡り、共同で開発して臨床に

※国立がん研究センターがん予防・検診部

かもしれない。規格外の研究でも、可能性があるのならやらせてくれる、そういう環境にいたのが大きかったように思う。』

現状では、限られた病院で、限られた患者の、限られたがんに施されているに過ぎない。よってまだ、発展途上中の治療法で、「標準治療」になるかどうかは、臨床試験の結果を待つ必要がある。本庶佑先生がノーベル賞を受賞された「免疫療法」は、標準療法となり、「第4のがん治療法」と称されている。ノーベル賞を貰えるかは別にして、小林久隆先生の「光免疫療法」も標準療法に仲間入りして「第5のがん治療法」と呼ばれる日が来るのかも知れない。楽しみである。

理事 井上 林太郎

## ● 連載「がんになって(60)「楽天・三木谷浩史氏のがんへの思い」

紙幅の関係で書けなかったので、別稿で紹介した「書籍紹介」の続きを本稿で行う。

実験で画期的な発見をしたかといっても、いかにして医薬品にするか。日本製薬工業協会によれば、ひとつの薬ができるまでのコストは数百億～1000億円以上だという。国立成育医療研究センターはひとつの薬ができるまでに約9～17年かかるという。

小林は誰と組んで医薬品にして患者に届けるか、悩んでいた。自分がやりたい方法で研究に集中しながら、開発を進めたい。大きな製薬会社と手を組むと制限もあるだろう。無名のベンチャー企業アスピリアン・セラピューティクス社と契約を結んだ。小林は50歳になっていた。しかし、同社の動きも鈍かった。知財産管理や資金集めは人に任せて研究に専念したかったが、少しでも興味を示してくれそうな企業があれば、ノートパソコンと簡単な着替えを持って空港へ行き、説明に向かった。

そんな時に神戸に住む従弟から、「知り合いの父親が膵臓がんになってしまい、新しい治療法を探しているから、一度相談に乗ってあげてくれないか」と電話があった。その知り合いとは、個人資産は5千億円を超えるとも言われている、日本屈指の実業家、「三木谷浩史」であった。楽天グループ株式会社の創始者で、現在もCEO(最高経営責任者)を務める三木谷である。医師からは、「余命3ヶ月」と宣言され、懸命に治療法を探していた。

光でがんを治すと聞いてもあまり信じていなかったが、小林が帰国したタイミングで、東京・虎ノ門のホテルオークラのステーキ店で1時間会うことになった。2013年4月、ひと通り光免疫療法の話聞いた三木谷は「なるほど」と呟いたまま、しばらく動かなかった。「正直に言えば、おもしろくねえほど簡単だなと思ったんですよ」と三木谷は後述している。余りにも短い時間だったので、3日後、当時品川シーサイドにあった楽天本社社長室での会合がセッティングされた。三木谷は、膵臓がんに効くのかとか、副作用のこととか、色々質問した。三木谷は小林と話していてこう感じたという。「がんの治療法を求めて世界中を回りましたが、探していたものが足元にあったという感覚ですよ。ただ、この話を聞いてわかったのは、残念ながら、うちの父親はやはりタイミング的に少し遅かった。がんの進行も早かったですし、当時まだ光免疫療法も動物実験のフェーズ(段階)でしたから、承認されるまでには間に合わないだろう」。2度目の会合はこうして終わった

翌日、国立がん研究センターでの講演会を終えた直後の小林に「先生がアメリカに帰る前に先生のホテルでいいから、もう一度会えますか」と再度連絡が入った。三木谷のスケジュールは分刻みで、1週間に3回も同じ人間に会うなど、通常では考えられない。

小林の泊まるホテルの会議室に医療ベンチャーの人々を伴って現れた三木谷は、会合が終わって出てきた小林にこう言った。「どのくらいかかりますか」。治験の第I相試験にいくらかかかるのかということだった。光免疫療法の場合、治験で「IR700とセツキシマブの複合体(のちに“アキャルックス”と名付けられる)」と「近赤外線照射装置(同“バイオブレードレーザシステム”)」の承認を得ることが必要だ。万が一、第I相試験で重篤な副作用が出たり、何らかの不具合が見つかったりすれば即刻治験は中止される。そして、治験の際に患者にかかる費用は治験を行う側が負担しなければならない。小林は答えた。「フェーズIでは10名くらいの患者を集めて治験を行おうと思うの



ですが、その場合、どうしても600万から650万のお金がかかってしまいます。「それはドルですか」、「はい、円だとざっと7億円か8億円になると思います。患者さん1人につき、だいたい3000万円から5000万円かかるというイメージですね」、「なるほど…」。そう言ってほんの2、3秒考え込んだ後、三木谷はこう言った。「そしたら、やってみますか」、「小林先生、やりましょう、治験。お金は私が出します」。その600万ドルは楽天からではなく、三木谷個人のポケットマネーだった。

この後、三木谷は2016年8月に自らアスピリアン・セラピューティクス社の取締役会長となり、18年11月に社名を「楽天アスピリアン」に変更、19年3月には今の「楽天メディカル」に変更する。その間、18年8月には1億5000万ドル(約167億円)という桁外れの個人資産を投資している。

そして、第Ⅰ相試験に続いて第Ⅱa試験が行われた。ここでは全30例のうち腫瘍が完全に消えた人が4人(13.3%)、腫瘍が小さくなった人が9人(30.0%)。奏効率は43.3%だった。この当時すでに承認を得ていたオプジーボの奏効率が13.3%である。このことを考えればかなり高いことがわかる。

光免疫療法の薬剤「セツキシマブ サロタロカンナトリウム(商品名:アキシャルックス)」は2019年4月に「先駆け審査指定制度」の対象となり、20年3月に厚生労働省に薬事申請、同年5月同省は「条件付き早期承認制度」の適用を決定した。同年9月2日、近赤外線照射装置(バイオブレードレーザーシステム)も製造販売承認を取得。これらをもって同月25日、光免疫療法は申請からわずか半年という短時間で、世界で初めて承認された。第Ⅲ相の国際共同治験の結果を待たずに出された。因みに、薬価は1瓶(50mL)102万6825円と算定された。治療費は患者が成人であればアキシャルックスをおよそ4瓶使用し、施術代等を合わせた計算で最大600万円程度になる。

三木谷はビジネスとしての可能性を感じたのだろうか。同書より引用する。

『「うーん、ビジネスというか、エンジェル投資家といったところですかね。多少カッコをつけさせてもらえば、フィランソロフィーというやつでしょうか」

フィランソロフィー(philanthropy)とは、従来であれば「慈善活動」や「社会奉仕事業」、あるいは「チャリティ活動」などと訳されていたが、近年ではビル&メリンダ・ゲイツ財団に代表されるように、起業家などが社会貢献のために個人資産を投じて行う支援活動を指すことが多い。何のために資産を増やすのか、なぜ企業でお金を儲けるのか、そのことに思いを致すからだろうか。

電気自動車メーカー、テスラ社のCEOイーロン・マスクは個人資産が20兆円とも言われ、世界一、二を争う資産家だ。彼は民間宇宙開発企業スペースX社の共同設立者でもあるが、同社は「人類を多惑星種にする」ことに使命を掲げ、人類の火星移住計画をぶち上げている。マスクはこうも語る。「この宇宙は何なのかを探る。他の生命がいるのか、とかね。私たちはどうやってここに来たのか。生きる意味とは何だろう。銀河系を探索すれば、これらの疑問を見つけられるのではないかな。とてもエキサイティングだよな。」

三木谷はこう言う。「僕は、イーロンに対抗するわけじゃないですが、人類を火星に送るより、がんを治すことを目標に捉えました。父親ががんになったことをきっかけに、少しでもこのプロジェクトを押し進めていくことができたらいいなと思ったんです。」

三木谷ははっきりとした意志を感じさせる口調で言葉を継いだ。「僕は今、お前はなぜ働くのかと聞かれたら、もう僕個人のこととかは割とどうでもよくて、人類社会の発展のためだと考えています。社会にどれだけ貢献できるかということが大きな理由なんです。人類が抱えている問題を解決する方向に僕の資産が使えたらいいなと。そういうことのために必死に働いているんだと思うんですよね。だからビジネスとしての儲けうんぬんより、自分の家族ががんになったことで、がん患者さんやその家族のお手伝いをしたいと思うようになったんです。これはまあ、父のおかげというか、運命だったのかなと思っています」。そしてほんの少し目を伏せてこう言った。「それに、親父もきっと、がんばれと言ってくれる気がするんです。』

本稿が、現在闘病中のがん患者さんの「希望」に繋がれば幸いである。

理事 井上 林太郎