OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	NKT細胞免疫治療の樹立にむけたトランスレーショナルリサーチ
Author(s)	中山, 俊憲
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 35-36
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23515
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

NKT細胞免疫治療の樹立にむけた トランスレーショナルリサーチ

中 山 俊 憲*

NKT細胞は，新しいリンパ球系列として1990年代に同定された。読んで字のごとく，NK細胞とT細胞の両方の性質を併せ持つ第4のリンパ球である。

特徴としては，まずNKT細胞は数が非常に少ない点が挙げられる。たとえば，ヒトの末梢血では多くても単核球の0.1％程度である。これに対しT細胞やB細胞，NK細胞は数％から十数％である。しかしながら，NKT細胞は種を超えて保存されていることから，種の維持にも関わるきわめて重要な機能を持っていることが考えられる。第2は，NKT細胞にはT細胞のような多様性がない点が挙げられる。中心となる細胞分画はiNKT（invariant NKT）細胞と呼ばれ，限られたT細胞抗原レセプター（TCR; マウスではV α 14，ヒトではV α 24のTCR α鎖）を持つ。抗原提示分子も，通常のT細胞の場合の多型に富むMHC分子（ヒトではHLA分子）と違って多型のないCD1d分子である。そして，CD1d分子によって提示されるリガンドはペプチドではなく糖脂質である。第3の特徴は，活性化するとIL・4，IFN γなどのサイトカインを大量に産生し，免疫・炎症反応のみならず個体の持つ免疫システム全体を制御できる点である。NKT細胞は，免疫システムの破綻やアンバランスで起こる，がん，アレルギー，自己免疫疾患など，多くの免疫関連疾患の発症，病態形成に関与している。そして，NKT細胞機能の人為的制御による治療の方向性も示されてきた。

私たちは，2001年からNKT細胞に焦点を当てた癌の免疫細胞治療の開発研究を行っている。それは，千葉大学で発見されたNKT細胞のリガンドである糖脂質 α -GalCer（GMP grade）を用い，原発性肺癌患者及び原発性頭頸部癌患者を対象とした，NKT細胞免疫系を活性化する免疫細胞治療である。α -GalCerは自然免疫系に属するNKT細胞を特異的にかつ強力に活性化し，NKT細胞の活性化によってNK細胞，CD8キラーT細胞などが活性化される。従って，抗腫瘍活性をもつ細胞を総動員して抗腫瘍免疫反応の賦活を起こす細胞治療といえる。この効果は，アジュバント効果とも呼ばれている。日本では我々の千葉大学でのみヒト

での治療研究を行っている。外国では,米国ロックフェラー大学医学部とオーストラリア,クイーンズランド病院で行われているが,それぞれ,違った方法での樹状細胞を調整し,違う癌種の患者を対象にして研究が進んでいる。3施設で,安全性の確認,免疫学的パラメーターの検出は行われているが,抗腫瘍効果が認められているのは我々の施設のみである。

これまでに千葉大学附属病院において肺癌で20例のPhase I-II臨床試験を終え,その安全性の確認とともに,定量的免疫モニタリングによるNKT細胞免疫系の機能増強,腫瘍の増大抑制効果ならびに生存期間の有意な延長を認めた。一度のα-GalCerパルス樹状細胞の細胞投与で,本来平均数ヶ月の余命の患者群で3年近く生存している患者を数名フォローしている。頭頸部癌では,14例のPhase I-II臨床試験を行った。こちらにおいても,現在のところ,その安全性の確認とともに,NKT細胞免疫系の機能増強,さらには注目すべきこととして,腫瘍の縮小効果(栄養血管への活性化NKT細胞投与患者,7例中3例)を認めた。今後は,これらの治療法をさらに強力なものにする開発研究を進めると同時に,先進医療へ発展させ,社会への還元を考えている。また,これまでの研究で,本免疫細胞治療での抗腫瘍効果のみられる人とみられない人がいることがわかり,指標となるバイオマーカーを探る研究も進めている。これは,テーラーメード治療を目ざした取り組みである。

基礎研究の成果を実際の治療法へ結実させる目的で,この5年間ほど頻繁に耳にするようになったトランスレーショナルリサーチ(TR)の推進であるが,TRを推進するに当たり,表1に挙げた様な,超えなければいけない多くの課題に直面してきた。新規の治療法の開発がいかに大変であるか,若手の医師とともに毎日実感しているところである。現状では,医学研究者や医師の献身的な努力に依存している状況である。これではこの分野の全国的な推進はおぼつかない。行政の理解による経済的なサポート(研究費),保障・賠償などの法整備が急務である。また,企業のやらない(儲からない)部分での重要分野をサポートする行政の意気込みが最も重要といえる。

表1　癌を対象にしたトランスレーショナルリサーチ(TR)の実践によって直面した課題

1.	TRに向けた基礎研究でのエビデンスの構築
2.	GMP(製造管理及び品質管理の基準)の構築
3.	GCP(Good Clinical Practice)への対応
4.	膨大な研究計画書の作成
5.	基礎と臨床の綿密な協力体制の確立
6.	TR施行に必要な大型研究費の獲得
7.	TR施行後の発表論文が研究業績として低評価
8.	知的財産の取得・管理

＊千葉大学大学院医学研究院　免疫発生学
千葉大学バイオメディカル研究センター
平成18年度一般学術研究助成金交付者