

Title	癌免疫療法の可能性
Author(s)	濱岡, 利之
Citation	癌と人. 29 P.14-P.16
Issue Date	2002-03-31
Text Version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/23605">http://hdl.handle.net/11094/23605</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 癌免疫療法の可能性

濱岡利之\*

癌に対する生体の免疫力をなんとか高めて癌を治そうというシナリオが癌免疫療法である。一方、現在行われている癌の化学療法や放射線療法は、絶えず分裂増殖する恐ろしい癌細胞を出来るだけ選択的に攻撃し殺そうとする治療法である。しかし、これら後者の療法はしばしば免疫機能をつかさどるリンパ球をも同時に攻撃するため、生体に免疫抑制や嫌な副作用を惹起することがある。そこでこれらの療法を回避して、癌の治療や再発予防は外科療法に続く免疫療法からまずスタートすべきであるという主張が出たでしょう。一般に免疫療法が奏効するためには生体の免疫機能が正常であることが大前提であり、この主張はその観点からすれば当を得ている。また一般に免疫療法といわれるものは生体の免疫力を高めるのであるから、嫌な副作用は予想されず、また一般状態で元気になることが予測されるので、もし百発百中うまく行くのであれば歓迎される場所である。

今仮に国民死亡統計の1/4から1/3にまでの勢いで迫る癌疾患にあって、実際に癌に病む人がこの学説を信じ免疫療法をはじめから強く希望したとする。希望通りこの療法の効果が誰の目にも明らかなように達成されれば望まれるところであり問題はない。しかし厄介なことには、治療効果がそれほど芳しくなく結局は不幸な転帰をとる場合である。今迄どおりの化学療法や放射線療法を先ずやっておいたほうが無難ではなかったかという疑念が頭をよぎる。そこで如何なる基準で、ある特定の癌免疫療法なるものが選ばれたのか、またそもそも免疫治療効果の先行指標を提出すべき観点で今まで癌免疫研究が行われてきたのかも問われることになる。もっとも、ある特定の療法の奏効性を個々

にあらかじめ知ることが出来る先行指標の問題は現在広く行われている化学療法や放射線療法でも基本的には同じで、今やっとそれぞれの治療効果に関する先行指標を確立すべく、分子レベルでの研究が始まりつつある。一般に科学の要諦の一つは現象の解析の過程で得られた知見を、今後に起こり得る事象の予知に役立てることにある。すなわち的確に将来事象を予知するには、その事象が招来される根本の機構が明らかにならなければ一歩も前に進まない。癌免疫療法の先行指標は、このような観点からすると腫瘍免疫成立機構の全過程の分子・細胞・組織機構の解析から生まれてくる。

癌は確かに免疫でもってアタック出来る事を示す知見が最近急速に集まりつつある。まず癌免疫研究で際立った成果としてあげられるのは、癌拒絶抗原の実体の解明がある。癌拒絶抗原の多くは細胞の癌化に関連する遺伝子産物そのものか、癌化によって発現亢進した正常細胞の遺伝子産物と深い関わりをもっている。そこで問題となるのは癌拒絶抗原を如何に生体に免疫し、担癌状態でみられる免疫抑制をも凌駕して、効率的に癌特異免疫応答を起こさせるかにある。腫瘍免疫療法の目標は、生体内で腫瘍排除に中心的役割を果たす抗腫瘍性エフェクター細胞活性の誘導増強を如何にはかり、腫瘍の再発や転移増殖抑制を完全ならしめるかにある。このように腫瘍拒絶抗原分子の実体が明らかになることは、それ自体今後の癌の特異免疫療法を考える時、大いに勇気づけられる知見である。そして腫瘍拒絶抗原が次々と明確な分子として新しく同定されてくると、当然これを如何に使って実際に臨床サイドに応用して癌を治すかという試みが生まれつつある。最近の進歩

\*大阪大学大学院医学系研究科病理病態学講座

したペプチド化学や遺伝子手法を応用して腫瘍拒絶抗原やそのペプチドを大量に得ることが可能になり、これをうまく抗原提示細胞に送り込む。またこれらをコードするDNAワクチンの応用も可能な状況になってきた。また次々と明らかにされる腫瘍拒絶抗原を試験管内で抗原提示細胞にパルスして免疫に利用する際に、各種サイトカインや種々の免疫関連遺伝子群を使って腫瘍特異免疫増強を目指した癌ワクチン療法が今後急速に展開されていく。なおこの際、当然の事として、癌細胞自身に腫瘍拒絶抗原が発現しているか否かが特異的癌ワクチン療法の有効性を予知するのに重要な決定因子となり、この腫瘍拒絶抗原そのものの検出が、当該の癌免疫療法の有効性を決する一つの先行指標になりうる。しかしこのような癌免疫に関する新しい知見を臨床に応用する段になると、とりわけ残存腫瘍の執拗な増殖を許す担癌状態に対しては、その効果がどれだけ期待出来るかの問題が残っている。即ち免疫療法の効果を個々に予知出来る適当な指標がまだ確立されていないのである。

また腫瘍拒絶抗原ペプチドを抗原提示細胞にパルスして免疫するプロトコールの実施に関連して念頭に置かねばならないことは、担癌宿主内では抗原提示細胞は生体内で発生増殖しつつある腫瘍の当該拒絶抗原を既に提示しうる状態で存在しており、もし免疫機能が正常の同系宿主にこの担癌宿主由来の抗原提示細胞を投与すると、十分に有効な腫瘍抵抗性誘導能を保持していることである（同時免疫）。このように担癌宿主から得られる抗原提示細胞が生体内で腫瘍拒絶抗原を十分に提示しうる形になっているにもかかわらず、何故か担癌宿主では腫瘍は増殖し続ける。担癌状態では抗腫瘍免疫機能のうちとりわけT細胞の機能が選択的に抑制を受けているからである。

それでは実際に増殖しつつある腫瘍に完全退縮をもたらすような免疫療法の有効性をどのようなパラメーターによって予測するか？ このためには担癌宿主の免疫動態、とりわけその中で

展開される抗腫瘍エフェクター細胞の腫瘍認識機構および腫瘍退縮機構について十分に理解しておくことが必要である。

以下は専門的な分野に深く立ち至って恐縮であるが、癌免疫成立に係るTリンパ球を中心とする細胞性分子機構として、エフェクター細胞生成に関与するサイトカインとそのレセプター、リンパ球刺激に不可欠な側副刺激分子のシグナル伝達機能、免疫系細胞内の刺激伝達機構、細胞接着分子、腫瘍内リンパ球浸潤のメカニズム等々の一連の免疫応答機構に関するキーワードが次々と浮かんでくる。しかし、これら免疫エフェクター細胞の誘導からエフェクター機能発現に至る癌免疫成立機構の本態を詳細に解析してみると、ウイルス感染等で見られる宿主の免疫成立機構と本質的には大同小異でそれ程変わったことがない。即ち肝腎なことは、エフェクターT細胞が病原体や癌細胞等の抗原が存在する部位で実際に十分に作用しうる状態になることが、生体レベルでの免疫機構の完結につながる。

これ迄に捉えられた腫瘍完全退縮効果の分子・細胞・組織機構の中で、それでは実際に癌に病む人の免疫療法の先行指標として使えるものはどれであろうか。例えば癌拒絶抗原に対して同時免疫が存在する担癌マウスにサイトカインの一種であるIL-12を投与すると、ある種の腫瘍系では見事に完全退縮が誘導出来る。IL-12が担癌宿主免疫系に作用して腫瘍を完全退縮させる際、所属リンパ組織内で生成された感作T細胞が腫瘍局所に向かって多数浸潤を起こす。担癌宿主内で同時免疫で生成された抗腫瘍性T細胞の腫瘍局所への動員機構の解明によって、担癌宿主における腫瘍拒絶抗原感作から始まって腫瘍塊内での腫瘍の拒絶反応に至る腫瘍免疫機構の全過程が明らかに出来ることになる。

担癌宿主では脾臓などの末梢リンパ組織のなかで腫瘍拒絶抗原と抗原提示細胞によって、T細胞は一旦は腫瘍拒絶抗原特異的に活性化を受けているものの、その反応性が抑制されている。

このような一旦は感作されているものの休止状態にあるT細胞が、担癌宿主へのIL-12の処置によって活性化され腫瘍局所に大量流入していく。以上のような腫瘍塊へのT細胞の浸潤機構の詳細な分子機構の解明によって、担癌宿主T細胞の腫瘍抗原感作から始まって腫瘍塊内での腫瘍の拒絶反応に至る過程が明らかとなり、種々のやり方が考えられる腫瘍免疫療法の効果判定や治療効果の分子レベルでの先行指標の確立も可能になる。

以上、ここで一例として述べたように、癌拒絶抗原に対して同時免疫機構が存在する担癌マウスにIL-12を投与すると、ある種の腫瘍系では見事に腫瘍の完全退縮が誘導出来る。IL-12が担癌宿主免疫系に作用して腫瘍を完全退縮させる際、所属リンパ組織内で生成された活性化T細胞が腫瘍局所に向かって多数浸潤を起こす。このような抗腫瘍性T細胞の腫瘍局所への浸潤は、癌の完全退縮が期待される免疫療法にあっては普遍的に見られる必要不可欠なステップである。このような担癌宿主内で同時免疫機構で生成された抗腫瘍性T細胞の腫瘍局所への

動員に関する詳細な分子機構の解析によって、担癌宿主において腫瘍拒絶抗原感作から始まって腫瘍塊内での腫瘍の拒絶反応に至る腫瘍免疫機構の全過程が明らかに出来る。そして、これら生体内で見られる腫瘍拒絶反応の分子機構で見られる種々の分子マーカを、種々の選択肢からなるであろう癌免疫療法の効果判定や、治療効果の予知指標に使うことができる。

一般に種々のやりかたからなる癌治療法の効果予知に関する先行指標は、癌の化学療法や放射線療法であれば、癌細胞自身の遺伝子のSNP（ゲノム研究の結果、個体間には約0.1%のDNA塩基配列のちがいがあり、その大部分は一塩基変異でありスニップと呼ばれる。そしてこの一塩基変異の結果として、同じ遺伝子でも機能が少しずつ異なったり、細胞の薬剤感受性の差異の原因ともなる）を中心とした遺伝子解析から、そして癌免疫療法にあっては、ここに述べたような生体内で癌の完全退縮に至る一連の分子・細胞・組織機構の解析結果から湧きいでてくる。

